FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 3

THESE

PRESENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

STEINMETZ Francis

né à Strasbourg (Bas-Rhin), le 30 Juin 1938
Ancien Externe des Hôpitaux de Strasbourg
Oto-Rhino-Laryngologiste

Le méthotrexate comme traitement initial en cancérologie O.R.L.

Président : Mr G. F. GREINER, Professeur

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552704_0032

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG

Année 1967 No 3

THESE

PRESENTÉE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

STEINMETZ Francis

né à Strasbourg (Bas-Rhin), le 30 Juin 1938
Ancien Externe des Hôpitaux de Strasbourg
Oto-Rhino-Laryngologiste

Le méthotrexate comme traitement initial en cancérologie O.R.L.

Président : Mr G. F. GREINER, Professeur

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

Doyen	MM. CLAVERT
Doyens honoraires	CALLOT Jacques
	FONTAINE René
Assesseur	CALLOT Jacques

PROFESSEURS TITULAIRES

MM.	ARON	Histologie
	BASSET	Clinique Dermatologique
	CALLOT Jacques	Parasitologie
	CHAMBRON Jacques	Physique Biologique
	CHAUMONT André	Médecine Légale et Sociale
	CLAVERT Jean	Embryologie
	FONTAINE René	Clinique Chirurgicale A
	GANDAR Robert	Clinique Gynécologique
	GREINER Georges	Clinique Oto-Rhino-Laryngologique
	GROS Charles	Electro-Radiologie
	JUNG Adolphe	Pathologie Chirurgicale
	KAMMERER Théophile	Clinique Psychiatrique
	KAYSER Charles	Physiologie
	KLEIN Marc	Biologie Médicale
	KORITKE Jean-Georges	Anatomie Normale
	LE GAL Yvon	Anatomie Pathologique
	MANDEL Paul	Chimie Biologique
	METZ Bernard	Physiologie appliquée
	METZGER Henri	Thérapeutique
	MINCK Raymond	Bactériologie
	NORDMANN Jean	Clinique Ophtalmologique
	OUDET Pierre	Pneumo-Phtisiologie
	SACREZ Robert	Pédiatrie et Puériculture
	STAHL Jules	Clinique Médicale B
	STEPHAN Frédéric	Pathologie expérimentale
	THIEBAUT François	Clinique Neurologique
	TULASNE Robert	Hygiène
	VEDRINE Jean	Stomatologie
	WAITZ Robert	Hématologie
	WARTER Julien	Clinique Médicale A
	WEISS Alfred	Clinique Chirurgicale B
	N...	Hydrologie
	N...	Pharmacologie et Médecine expérimentale.

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

MM.	BRONNER Albert	Clinique Ophtalmologique
	MARESCAUX Jean	Histologie
	MARX Charles	Physiologie
	MAYER Georges	Hématologie
	SEROR Joseph	Pathologie chirurgicale
	ROHMER Francis	Clinique Neurologique

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM.	BATZENSCHLAGER André	Anatomie Pathologique
	BURGHARD Guy	Pneumo-Phtisiologie
	DORNER Marc	Clinique Médicale B
	KARLI Pierre	Biologie Médicale
	MANTZ Jean-Marie	Clinique Médicale A
	MULLER Pierre	Gynécologie et Obstétrique
	WINCKLER Georges	Anatomie
	WITZ Jean-Paul	Clinique Chirurgicale B

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie	MM. APROSIO Norbert
Anatomie pathologique	PHILIPPE Emile
Chimie Biologique	VINCENDON Guy
	CHAMBON Pierre
Hématologie	Mme MAYER Simone
Hygiène	MM. KIRN André
	LAVILLAUREIX Jean
Parasitologie	KREMER Michel
Pharmacologie	BLOCH Roger
	SCHWARTZ Jean
Physiologie	SCHAFF Georges
Physique Biologique	VERGNES René
Clinique Chirurgicale A	BOLLACK Claude
	KIENY René
	LANG Gabrid
	SIBILLY Abel
	WARTER Pierre (électro-radiologie)
	GAUTHIER-LAFAYE Pierre (Anesthésiol.)
Clinique Chirurgicale B	ADLOFF Michel
	GREINER Jacques
	SCHVINGT Eugène
Clinique Médicale A	ASCH Léopold
	SACREZ André
	WEILL Jean-Pierre
	KEMPF François (électro-radiologie)
Clinique Médicale B	BOCKEL René
	FINCKER Louis
	JAHN Henri
Clinique Dermatologique	MALEVILLE Jean
Pédiatrie & Puériculture	JUIF Jean
	LEVY Jean-Marc
	WILLARD Daniel
	SCHNEEGANS Ernest
Clinique Neurologique	ISCH François
Gynécologie et Obstétrique	KELLER Bernard (Maternité)
Clinique Ophtalmologique	BRINI Alfred
Pneumo-Phtisiologie	ROEGEL Emile
Clinique Psychiatrique	EBTINGER René
	ISRAEL Lucien
Electro-Radiologie	KEILING Roger
	WACKENHEIM Auguste
	WALTER Jean-Pierre
Pathologie expérimentale	HERAN Jacques
Pathologie chirurgicale	KEMPF Yvan (Hôpital Stéphanie).

A G R E G E S

MM. CHAMPY	Stomatologie
FRANK	Stomatologie
KLOTZ	O.R.L.
MARCOUX	Médecine Légale
MEHL	Médecine Légale

AGREGES LIBRES

MM. BEYER	MM. KUHLMANN
BUCK	KUNTZMANN
FORSTER	MULLER J.N.
HOLLENDER	VOEGTLIN

DIRECTEUR DE L ' INSTITUT DENTAIRE

M. le Professeur VEDRINE Jean

CHARGES D'UN COURS D'ENSEIGNEMENT COMPLEMENTAIRE

MM. MATHIS	MM. SINGER
MOISE	TISSIER

SECRETAIRE PRINCIPAL DE LA FACULTE DE MEDECINE

M. Gilbert KIEHL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ARON	MM. ROHMER
BARRE	SCHMID
BURGER P.	THIOBET J.
BENOIT	VINTEMBERGER
ROEDERER	

La Faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ni les approuver, ni les réprou - ver.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l' Etre suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine . Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser les crimes.

Respectueux et reconnaissant envers mes maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis resté fidèle à mes promesses,Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

A MA FEMME ET A MON FILS

A MES PARENTS ET A MES BEAUX-PARENTS
En témoignage de ma reconnaissance.

A TOUS LES MIENS ET A TOUS MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR G.F.GREINER

DIRECTEUR DE LA CLINIQUE O.R.L.

A qui nous devons notre formation d'otorhino laryngologiste. Il a suscité et dirigé ce travail de thèse et nous fait aujourd'hui le grand honneur d'en accepter la présidence.

Qu'il veuille bien trouver ici le témoignage de notre vive reconnaissance et l'assurance de notre respectueux dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE G.KLOTZ

Auprès duquel nous avons travaillé pendant près de trois ans et qui laissera toujours une impression profonde chez ceux qui ont eu la chance de bénéficier de son enseignement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE J.P. WITZ

Sous son enseignement clair et méthodique, nous avons fait nos premiers pas de médecine pratique.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGE E.SCHVINGT

Nous avons été séduit par sa courtoisie et nous le remercions très respectueusement de l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge.

AU DOCTEUR Cl.CONRAUX

Dont les conseils éclairés et bienveillants nous ont aidés tout au long de notre travail de thèse.

En gage de profonde estime et amitié.

INTRODUCTION

Le rôle de la chimiothérapie anticancéreuse, qui occupe déjà une place prépondérante dans les leucémies et les hématosarcomes, est encore limité dans le domaine des tumeurs solides.

Les épithéliomas paraissent beaucoup plus résistants à ce genre de thérapeutique. Cependant, les indications et les méthodes de traitement évoluent actuellement très vite dans ce sens.

Les composés chimiques qui inhibent expérimentalement la division mitotique de la cellule tumorale sont fort nombreux. Beaucoup d'entre eux sont d'un maniement difficile par suite de leur retentissement sur le système hémolymphopoïétique surtout. Aussi, dans le grand nombre des drogues proposées, un nombre relativement restreint est seul utilisable.

Le méthotrexate ou acide amino 4 méthyl 10 folique, antifolique de synthèse est utilisé depuis plus de 15 ans. SULLIVAN semble avoir été le premier à l'appliquer systématiquement aux tumeurs malignes de la sphère O.R.L.

A la Clinique O.R.L. de la Faculté de Médecine de Strasbourg, nous avons depuis trois ans appliqué à de tels cancers la chimiothérapie par le méthotrexate suivant la technique de perfusion intra-artérielle préconisée par cet auteur. Mais les difficultés techniques bien connues de la méthode, et leurs indications malgré tout limitées par cette voie pour des raisons anatomiques, nous ont fait préférer la voie orale, plus maniable.

Cette étude porte sur cent cas traités depuis plus de deux ans (1964) par le méthotrexate per os. Ce recul est court pour juger de l'efficacité d'une thérapeutique sur le cancer.

Mais nous ferons remarquer que la chimiothérapie du cancer n'est envisagée par nous que comme une partie du traitement et que, statistiquement, les récidives (les plus nombreuses) des cancers quel qu'en soit le traitement, se situent dans les 2-3 premières années.

Nous avons divisé ce travail en trois parties :

I - Un rappel de quelques notions de chimiothérapie du cancer.

II - Une étude générale pharmacologique et expérimentale du méthotrexate.

III - Une analyse des 100 observations de cancers O.R.L. traités par le méthotrexate, qui constitue la base de notre étude, les incidents observés et les résultats.

Pour terminer, nous essayerons de dégager les indications de cette thérapeutique.

I - RAPPEL DE QUELQUES NOTIONS DE LA CHIMIOTHERAPIE DU CANCER

Une notion commune de tous les produits de chimiothérapie anti-cancéreuse est l'inhibition de la division mitotique. Certains d'entre-eux aboutissent à une accumulation des cellules en métaphase, traduction d'une lésion du fuseau ; d'autres induisent surtout des lésions des chromosomes ou s'opposent à la synthèse de leurs acides nucléiques.

Parmi les classifications des produits, nous adoptons celle qui les range simplement selon leur origine, en trois groupes : celui des composés de synthèse ; celui des substances produites par les micro-organismes ; celui des antimitotiques extraits des plantes.

A) PRODUITS DE SYNTHESE

1) Agents alcoylants. Ce sont des substances qui possèdent une ou plusieurs chaînes de la série alcoyl, très "réactive", avide de se combiner avec certains groupements des protéines et spécialement des nucléo-protéines, dont ils entraînent ainsi une dénaturation et une précipitation.
On peut actuellement diviser les alcoylants utilisés en clinique en quatre sous-groupes principaux.

a) Les dérivés à groupement B-chloroéthylamine ou "moutardes". Ils sont répartis en deux séries :

1 - Dans la série aliphatique, le produit le plus utilisé est la méthyl-bis (B-chloroéthyl)-amine : (Caryolysine). Il est administré par voie veineuse, à la dose de 0,1 mg/kg/j pendant deux à quatre jours. La tolérance n'est pas toujours parfaite.

Citons encore, parmi les moutardes aliphatiques, la BB'B'' - trichloroéthylamine, que l'on donne à la dose de 0,01 g/kg/j, par voie ve veineuse, et la bichlorate de B-chloroéthylamino-1-6-désoxy-1-6-D-mannitol. Ce dernier, à la dose de 1 mg/kg/j, par voie veineuse, semble particulièrement remarquable par sa bonne tolérance et son efficacité dans les lymphopathies chroniques, en particulier la maladie de Hodgkin. Il est fréquemment utilisé en injections intra-séreuses.

2 - Parmi les dérivés de la série aromatique, le plus employé est l'acide P bis (chloro-2-éthylamino)-phényl butyrique (chloraminophène), qui est administré "per os" à la dose de 0,1 mg/kg/j. Ce produit représente actuellement le traitement essentiel de la leucémie lymphocytaire chronique.

La N.N.bis (B-chloroéthyl) N'O-propylène-phosphoramide (Endoxan), la moutarde la plus récemment introduite en thérapeutique clinique (GROSS, LAMBERS, 1958), semble également efficace dans les lymphopathies chroniques, en particulier le lymphoblastosarcome (MATHE et coll., 1962) et plus que les précédents, contre divers cancers épithéliaux (spécialement celui de l'ovaire) : elle permet également parfois d'obtenir des rémissions chez des malades atteints de leucémie aiguë résistante aux antimétabolites et aux stéroïdes. Elle est généralement bien tolérée et il convient de souligner que son administration se complique nettement moins fréquemment de thrombocytopénie (30 % des cures) que celle des autres alcoylants. Elle est donnée, chez l'adulte, à la dose de 1 à 3 mg/kg/j/ Elle est plus efficace par voie veineuse que "per os". Elle est par contre inefficace en injection locale, tumorale ou séreuse (sa molécule, inactive, doit être scindée par les enzymes hépatiques pour livrer sa partie active).

La P-di-(chloro-2-éthyl) amino-phénilalanine existe sous deux formes : la forme racémique (Sarcolysine) et la forme isomère L (Melphalan). Elle s'administre par voie veineuse ou "per os", à la dose de 0,1 mg/kg/j. L'aplasie myéloïde complique fréquemment son

administration. Elle peut être utilisée dans le traitement des leucémies et hématosarcomes lymphoïdes chroniques. On obtient parfois de bons résultats également dans le traitement de certaines tumeurs solides.

b) Parmi les dérivés à groupement éthylèneamine les plus utilisés sont :

1 - La (tri-éthylène-mélamine) T.E.M. Elle est administrée par voie buccale, le matin à jeun, à la dose de 0,05 à 0,10 mg/kg/j. Elle est parfois mal tolérée, provoquant des nausées, de l'anorexie et de la diarrhée. Sa toxicité pour la moelle osseuse est très élevée : on peut également l'injecter par voie veineuse (0,04 mg/kg/j.).

2 - La tri-éthylène-phosphoramide T.E.P.A., est administrée par voie buccale ou musculaire à la dose de 0,02 mg/kg/j. La tolérance et les accidents sont les mêmes que ceux du produit précédent.

3 - La thio-tri-éthylène-phosphoramide (thio T.E.P.A. est administrée "per os", à la dose de 0,20 mg/kg/j. ou en injection musculaire ou veineuse. Elle présente une toxicité moindre que la tri-éthylène-mélamine.

4 - Les dérivés de l'éthylène-imino-benzoquinone sont des poisons du fuseau par la quinone et les alcoylants par la radical éthylène-imine.

Ces produits sont administrés par voie buccale ou veineuse, à une dose quotidienne d'environ 0,20 à 0,40 mg/kg/j. Ils sont généralement bien tolérés, mais peuvent provoquer, comme tous les alcoylants, des aplasie médullaires sévères. Leur action thérapeutique est peu différente de celle des moutardes à l'azote ou celle de la tri-éthylène-mélanine. Ils rendent des services dans la maladie de Hodgkin, les lympho- et réticulosarcomes, le mycosis fongoïde, la leucémie lymphocytaire chronique, plus accessoirement dans la leucémie myéloïde chronique. Des résultats, surtout subjectifs, ont été enregistrés dans certaines tumeurs solides.

c) Parmi les esters sulfoniques, le plus ancien est le di-méthyl -sulfonyloxy-1, 4 butane. On l'administre "per os" à la dose de 0,1 mg/kg/j. Il est d'ordinaire bien toléré. Il provoque généralement de l'aménorrhée chez la femme et peut entraîner, à la longue, une pigmentation mélanique (MATHÉ et coll., 1961). Il est utilisé dans la leucémie myéloïde chronique, sur laquelle il est remarquablement efficace et dans les polyglobulie de Vaquez : Le di-méthyl-sulfonyl-1-6-D-mannitol serait encore mieux toléré que le précédent.

d) Les époxydes ont encore peu d'applications. Citons, dans leur cadre, la bis (époxy-2, 3-propyl 1, 4 pipérazine, que l'on administre, par voie veineuse, à la dose de 60 mg/kg/j. donnée soit en dose unique, soit en quatre doses quotidiennes consécutives. La toxicité et les effets thérapeutiques ne diffèrent pas de ceux des autres agents alcoylants.

2) Antimétabolites. Ils atteignent les chromosomes non plus comme les drogues précédentes par des "lésions" de leur nucléoprotéines, mais par l'inhibition de la synthèse de celles-ci, singulièrement de leurs acides nucléiques. Substances de constitution très voisine de celle des métabolites indispensables aux différents niveaux de la synthèse biochimique, elles semblent entraver principalement celle-ci par un mécanisme de compétition.
Le nombre des antimétabolites est considérable, mais quatre groupes seulement sont actuellement couramment employés en pratique : les anti-foliques, les antipurines, les antipyrimidines, les anti-acides aminés.

a) Les antifoliques. Ils entrent en compétition avec l'acide folique. Dès 1944, LEUCHTENBERGER avait mis en évidence l'action inhibitrice d'un antifolique sur le sarcome 180 de la souris.
Depuis un très grand nombre de corps ont été synthétisés dont le méthotrexate.

b) Dans le groupe des antipurines, le composé le plus utilisé est la mercapto-6-purine (Purinéthol). Il est administré à la

dose de 2,5 mg/kg/j., par voie orale. Il est très peu toxique, et son administration peut être de très longue durée. On a cependant signalé la fréquence de la survenue de lésions hépatiques et des leucopénies chez des malades recevant des cures prolongées. La mercapto-6-purine permet d'obtenir des rémissions dans les leucémies aiguës et peut-être un moyen utile dans la leucémie myéloïde chronique. Ce produit est inefficace dans les autres maladies tumorales (WRIGHT, 1955).
La mercapto-6-amino-2-purine ou thioguanine ne présente pas d'avantages sur la mercapto-purine. Il en est de même de la chloro-6-purine.
L'aza-8-guanine, utilisée à la dose de 1 mg/kg/j. par voie veineuse, est moins bien tolérée que les produits précédents. Son administration peut se compliquer de troubles digestifs et de dermatoses.
Des dérivés nouveaux des purines sont à retenir. La thioguanosine est caractérisée par l'addition à la thioguanine, en position 9, d'un ribose. KRAKOFF et coll. (1959) ont obtenu, avec ce nouveau produit, des rémissions chez des enfants atteints de leucémie aiguë. L'autre antagoniste des purines actuellement à l'étude, la 1' méthyl-4' nitro-5'-imidazolyl-6-thioguanine, a également donné des rémissions chez des patients atteints de leucémies aiguës (ELION et coll., 1959).

c) Parmi les antipyrimidines, le produit qui a été le plus utilisé est le fluoro-5-uracile. Ce produit est surtout utilisé par voie veineuse, à la dose de 15 mg/kg/j., pendant de courtes périodes. Les manifestations de toxicité sont fréquentes : nausées, vomissements, diarrhées, stomatite, cytopénie sanguine. La perfusion veineuse continue est beaucoup moins toxique, pour une dose donnée, que l'injection veineuse discontinue. Il donne des résultats appréciables dans les lymphopathies chroniques et, dans le cadre des tumeurs solides, semble surtout intéressant contre les cancers du côlon, du rectum et du sein (25 %) des malades améliorés.
La fluoro-5-désoxyuridine, qui n'a été jusqu'ici que l'objet d'études peu nombreuses, est administrée "per os" à la dose de 15 mg/kg/j., pendant des périodes de trois à cinq jours, ou par perfusion veineuse

à la dose de 1,5 mg/kg/j., pendant cinq à sept jours. Les manifestations de toxicité consistent en anorexie, nausées, vomissements, stomatites et diarrhée. La thymidine peut protéger contre cette toxicité. Elle semble présenter un certain intérêt dans les leucémies aiguës, puisqu'elle peut être efficace chez les patients résistant aux antipurines, dans les cancers du côlon, du rectum, du sein et de l'ovaire.
La iodo-5-désoxyuridine aurait, administrée en perfusions continues, donné quelques rémissions incomplètes chez des patients atteints de leucémie aiguë.
La fluoro-5-désoxycytidine ne diffère guère, dans ses effets de la fluoro-5-désoxyuridine.

L'uréthane est prescrit à la dose quotidienne de 50 à 100 mg/kg/j., il est souvent mal toléré par le tube digestif. On ne l'utilise pratiquement plus dans les leucémies chroniques, quant à son action sur le myélome, elle est classique mais discutable.

d) Parmi les antagonistes des acides aminés, il convient de signaler essentiellement l'azasérine ou O-diazo-acétyl-L-sérine, substance isolée de Cultures de streptomyces.

3) Autres produits de synthèse. Divers produits de synthèse sont encore utilisés en chimiothérapie anticancéreuse.
Les diamidines, dont la plus fréquemment utilisée est la 4-4-stilbène dicarboxamidine ou stilbamidine, en fait leur toxicité (nerveuse et rénale) rend leur maniement difficile, et leur efficacité est exceptionnelle.
Un dérivé de l'insecticide D.T.T., le bis (chloro-4'-phényl-chloro-2'-phényl) 2,2 dichloro-1,1-éthane, qui exerce une action nécrosante spécifique sur les zones fasciculées de la surrénale, s'est révélé actif sur les cancers cortico-surrénaliens, à la dose de 200 mg/kg/j., pendant quatre à huit semaines.
La méthyl-glyoxal-bis (guanyl-hydrazone est injectée par voie veineuse à la dose de 2 mg/kg/j., son administration peut se compliquer de

troubles divers, cutanés, digestifs et métaboliques (hypoglycémie) en particulier.
La nitrofurantoïne, à la dose de 20 mg/kg/j., aurait donné quelques résultats favorables chez des patients porteurs de métastases, de séminomes ou de cancers embryonnaires du testicule.

B) SUBSTANCES EXTRAITES DES MICRO-ORGANISMES

Une nouvelle voie réside dans la recherche de substances antimitotiques dans les produits extraits de micro-organismes. Plusieurs d'entre eux méritent actuellement d'être retenus pour la pratique. L'azasérine ou O-diazo-acétyl-L-sérine inhibe la synthèse des purines en se comportant comme un antagoniste de la L-glutamine. La dose efficace tolérée est d'environ 10 mg/kg/j. La voie d'administration peut être orale ou veineuse. La tolérance est généralement bonne ; on a cependant observé des ictères, des lésions de la muqueuse buccale, des troubles digestifs divers. On a signalé quelques résultats chez des patients atteints de maladies de Hodgkin, de leucémie lymphocytaire chronique.

L'actinomycine C, isolée d'un streptomyce, utilisée à la dose de 10 mg/kg/j., par voie veineuse, est fréquemment mal tolérée, son administration se compliquant de signes digestifs divers, d'ulcérations buccales, de glossite, d'alopécie, voire de graves accidents neurologiques.

L'actinomycine D est administrée, par voie veineuse, à la dose de 15 mg/kg/j., pendant 5 jours. Parmi les réactions toxiques, les plus fréquentes sont les ulcérations et nécroses de la bouche, les troubles digestifs, l'aplasie médullaire, l'alopécie, la pigmentation cutanée. Des résultats favorables ont été obtenus chez des patients atteints de tumeurs embryonnaires du rein, de maladie de Hodgkin, de mélanome malin et, en combinaison, dans les tumeurs du testicule, avec les alcoyants et les antimétabolites (LI et coll., 1960).

La mitomycine C, extraite de streptomyces caespitosus, a fait l'objet de travaux cliniques japonais et américains qui ont montré sa haute toxicité sur la moelle osseuse et le tube digestif. Son action n'est qu'inconstante. On la prescrit à la dose quotidienne de 0,04 mg/kg/j.

Les autres actinomycines (F1, P2, etc.) et les autres substances extraites des micro-organismes (puromycine, streptovitacine, actidione, etc.) ne semblent pas présenter d'avantages sur les précédents.

C) SUBSTANCES EXTRAITES DES PLANTES

La podophylline est surtout utilisée localement sur les tumeurs de la peau et celles de la vessie. Nous l'utilisons à la Clinique O.R.L. de Strasbourg, pour les papillomes du larynx de l'enfant. La colchicine, type des poisons du fuseau, est pratiquement abandonnée, mais deux de ses dérivés ont récemment été proposés.

La désacétyl-méthyl-colchicine - (Démécolcine), alcaloïde de colchicum automnale, est administré "per os" ou par voie veineuse, à la dose de 0,1 mg/kg/j., elle permet d'obtenir des rémissions dans la leucémie myéloïde chronique.
La désacéthyl-thiocolchicine thiocolciran est administrée par voie veineuse à la dose de 0,1 mg/kg/j. et peut donner des résultats favorables dans les leucémies myéloïdes chroniques, le mycosis fongoïde et divers épithélioma basocellulaires (HUGUENIN et coll., 1955).
La vincaleucoblastine, alcaloïde extrait de la pervenche, est administrée à la dose de 0,2 à 0,4 mg/kg/tous les 7 jours. Les manifestations toxiques consistent en symptômes digestifs divers et en cytopénie sanguine (surtout leucopénie). Elle est employée dans la maladie de Hodgkin, le choriocarcinome placentaire, les réticulo et histiocytosarcomes et le mycosis fongoïde.

La leucocristine autre alcaloïde extrait de la pervenche est administrée par voie veineuse à la dose de 0,05 à 0,1 mg/kg/tous les 7 jours. Elle présente un effet leucopéniant moindre que la vincaleucoblastine. Elle permet d'obtenir d'excellentes et fréquentes rémissions dans le lymphoblastosarcome et la leucémie aiguë lymphoblastique, plus rares et de courte durée dans la transformation aiguë de la leucémie myéloïde chronique.
Certains essais de perfusions locales de ces deux alcaloïdes ont paru intéressants, spécialement l'injection dans l'artère hépatique en cas d'hépatome primitif (ces substances sont excrétées par la bile).

Nous avons passé en revue l'ensemble de ces drogues actuellement utilisées en carcinologie parce que leurs associations sont aujourd'hui de plus en plus employées et que si notre thèse est consacrée à l'emploi du méthotrexate, seul dans certaines conditions, et dans les cas "dépassés", nous avons recours à de telles associations.

II - ETUDE PHARMACOLOGIQUE ET EXPERIMENTALE DU METHOTREXATE

Le Méthotrexate ou acide amino-4 méthyl-10 folique est un antimétabolite des acides nucléiques dont on sait que les cellules à prolifération rapide, telles les cellules malignes, ont des besoins particulièrement importants.

Il appartient à la classe des analogues structuraux de l'acide folique ou acide ptéroylglutamique.

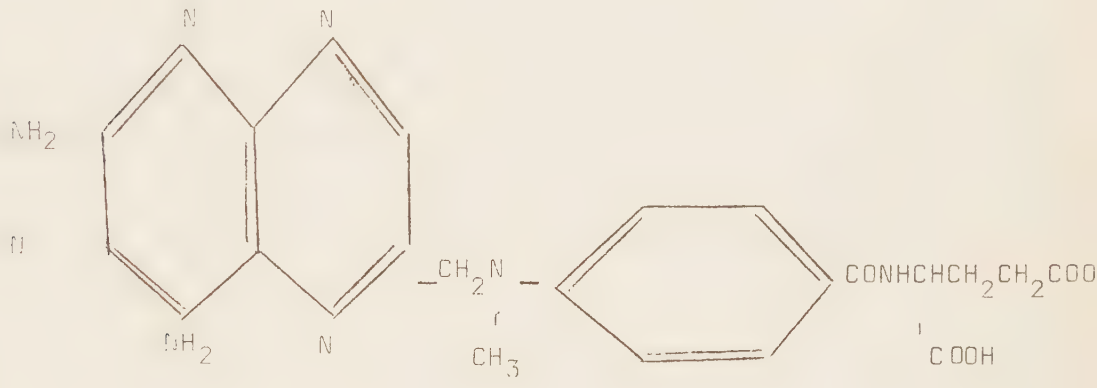
Parmi les substances "antifolique", l'une des mieux étudiées fut d'abord l'aminoptérine (acide 4 amino-ptéroyglutamique) mais il est prouvé aujourd'hui que l'améthoptérine ou méthotrexate tout en étant pour le moins aussi active que cette dernière, offre sur elle, comme l'a montré FERGUSON , le sérieux avantage d'être dix fois moins toxique.

Sur le plan clinique, les recherches de nombreux auteurs, confirmant les travaux expérimentaux, ont révélé que le méthotrexate est à même d'intervenir efficacement sur certaines variétés de néoplasies malignes tout en témoignant d'une maniabilité supérieure à celle d'autres agents chimiothérapiques, ce qui lui assigne une place de choix en matière de chimiothérapie anticancéreuse.

I - Constitution chimique

Le méthotrexate est l'acide N (p (diamino-2, 4 ptéridyl-6) méthyl-1 méthylamino) benzoyl-glutamique ou acide amino-4 méthyl-10 folique.

La formule développée du Méthotrexate est la suivante :



Le produit se présente sous l'aspect d'une poudre cristalline de couleur brun orangé, hygroscopique, sans point de fusion défini, se décomposant à partir de 205° C.

Il est pratiquement insoluble dans l'eau, le méthanol, l'éthanol, l'éther, l'acétone, le benzène et le chloroforme, faiblement soluble dans la diméthylformamide et l'acide chlorhydrique, soluble dans les alcalis dilués et les solutions de carbonates alcalins.

II - Etude expérimentale

1) Toxicité

La toxicité aiguë du Méthotrexate a été étudiée chez la souris, le produit étant administré par voie intra-péritonéale et les animaux étant mis en observation pendant les quinze jours suivant l'administration du produit. Dans de telles conditions, la dose léthale 50 p. 100 aiguë (DL 50) est de 27,5 mg par kg de poids corporel.

La toxicité subaiguë a également été étudiée chez la souris et par voie intra-péritonéale, les animaux ayant été placés en observation durant dix jours après la dernière administration. On a constaté, de la sorte, que la DL 50 subaiguë était de 2,05 mg par kg et par jour, administrés pendant cinq jours consécutifs, soit une dose totale de 10,25 mg par kg.

Quant à la dose maximale tolérée, toujours chez la souris, et par voie intra-péritonéale, elle est de 0,50 mg par kg et par jour, pendant cinq jours.

Les signes cliniques et anatomo-pathologiques dus à l'intoxication expérimentale par le Méthotrexate ont, d'autre part, fait l'objet d'un travail d'ensemble de FERGUSON, THIERSCH et PHILIPS, opérant sur la souris, le rat et le chien. Leurs constatations sont résumées ci-après.

> "Les signes cliniques ont été à peu près identiques chez tous les animaux. Lors des premières vingt-quatre heures qui suivirent l'administration d'une dose unique, on n'observera aucun changement dans le comportement des sujets, mais vers le deuxième jour apparurent des nausées, de l'anorexie, de la diarrhée, une chute de poids et de l'adynamie, qui allèrent en s'aggravant jusqu'à la mort ; les chiens présentèrent, en outre, des selles sanglantes. A la phase terminale, les animaux avaient perdu en moyenne 20 p. 100

de leur poids, étaient déshydratés et dyspnéiques. Après administration de doses moindres mais répétées, la symptomatologie fut plus tardive à se manifester, mais s'accompagna fréquemment d'infections secondaires.

L'étude du système hématopoïétique et les examens anatomo-pathologiques furent entrepris chez le rat et le chien.
Parmi les rats :
- Certains subirent une intoxication aiguë par administration intra-péritonéale d'une dose de 50 mg par kg et furent sacrifiés à la soixante-douzième heure.
Chez les autres :
- On chercha à réaliser une intoxication chronique en injectant quotidiennement, toujours par voie intra-péritonéale, 0,1 mg par kg, cinq jours par semaine, puis la dose fut progressivement augmentée jusqu'à 0,4 mg par kg et par jour .
On sacrifia les animaux à la neuvième semaine, alors que la perte de poids (25 p. 100 environ) et d'autres signes morbides étaient évidents.

Dans le cas de l'intoxication aiguë, la moelle osseuse se révélait, dès la quinzième heure, pauvre en éléments cellulaires et cette déficience ne fit que s'accentuer puisqu'à la soixante-douzième heure, il ne subsistait qu'un dixième du chiffre normal de cellules nucléées, la réduction affectant davantage les éléments de la série rouge.
L'examen du sang périphérique reflèta les perturbations médullaires ; leucopénie et réticulocytopénie se manifestèrent entre la sixième et la quinzième heure pour aller en s'aggravant.

Chez les animaux soumis à une intoxication chronique, il y avait également leucopénie ainsi qu'une anémie appréciable mais sans changement du diamètre des hématies, ni chute de la valeur globulaire.

L'examen des viscères, secondairement à l'intoxication aiguë, montra une dilatation des l'estomac et de l'intestin, emplis d'un liquide jaunâtre, parfois une hépatomégalie ou une splénomégalie, des hémorragies au niveau de caecum et des adénopathies mésentériques. Des altérations identiques furent retrouvées après intoxication chronique, mais souvent accompagnées de foyers pulmonaires, d'abcès intra-spléniqueset, plus rarement, de péritonite.

Au microscope, on décela, en cas d'intoxication aiguë, l'existence de lésions caractéristiques intéressant l'intestin, la rate, les ganglions lymphatiques et la moelle osseuse.
Les lésions intestinales, localisées à la muqueuse, débutèrent par une tuméfaction des villosités et des modifications des cellules glandulaires, riches en noyaux pycnotiques alors que le nombre des cellules en mitose était réduit. A la vingt-quatrième heure, l'épithélium commençait à desquamer et la lumière des glandes était encombrée de leucocytes et de débris cellulaires. Après soixante-douze heures, le tableau était celui d'une iléocolite ulcéreuse. On notait d'autre part, une diminution de la taille des follicules lymphatiques ganglionnaires et spléniques.

La moelle sternale, entre la sixième et la quinzième heure, présentait déjà des plages d'hypoplasie à extension rapide car à la soixante-douzième heure, il ne subsistait, en dehors de la trame réticulaire, que très peu de tissu médullaire.

Les lésions intestinales, concomitantes de l'intoxication chronique, furent moins accusées et limitées, en général, à un oedème de la muqueuse. L'hypoplasie médullaire, au terme des essais, correspondait à celle observée à la soixante-douzième heure de l'intoxication aiguë.

Chez les chiens, les modifications sanguines se rapprochaient de celles présentées par les rats, avec toutefois une réticulocytopénie plus précoce. Les animaux ayant reçu des injections fractionnées

accusaient, en fin d'expérience, une plus nette élévation de l'hématocrite, liée à leur état de deshydratation.

Dans la moelle sternale des animaux ayant eu une injection unique de 50 mg par kg, on notait une chute rapide du nombre des normoblastes, un pourcentage accru de corps de Howell-Jolly, l'apparition de mégaloblastes et un appauvrissement en éléments de la série granulocytaire. Certains normoblastes avaient leurs noyaux altérés et quelques éléments jeunes de la lignée érythrocytaire présentaient des mitoses anormales. Les noyaux de plusieurs érythroblastes immatures en mitose offraient l'image d'une "explosion nucléaire".

La muqueuse intestinale, depuis le duodénum jusqu'à l'anus, revêtait un aspect oedémateux avec des placards hémorragiques dans la portion terminale du duodénum et des pétéchies au niveau du côlon. Au microscope, on discernait une forte congestion capillaire et veineuse, une abrasion des villosités, et souvent, une desquamation épithéliale. La cytologie glandulaire révélait l'absence de mitoses, une hypertrophie protoplasmique et un gonflement nucléaire. La muqueuse avait subi une infiltration leucocytaire et l'épithélium des villosités était érodé".

FERGUSON et ses collaborateurs estiment que les résultats qu'ils ont enregistrés sont de même origine que ceux obtenus avec l'acide 4 amino-ptéroyglutamique et permettent de considérer le Méthotrexate comme un antagoniste de l'acide folique ; les désordres provoqués par l'intoxication expérimentale s'apparentent, d'ailleurs, à ceux relevés chez les sujets ayant présenté une carence en acide folique.

2) Mécanisme d'action

Il semble que l'activité antimétabolique des substances antifoliques relève d'un double mécanisme (GREENSPAN). Il y aurait d'une part,

inhibition d'un enzyme nécessaire à la transformation de l'acide folique en acide folinique ; d'autre part, le Méthotrexate entrerait en compétition avec l'acide folinique lors de la première étape de la synthèse du nucléotide. Ces deux aspects de l'activité antimétabolique des antifoliques ont été mis en évidence chez le rat sur des coupes de foie.

L'intervention du Méthotrexate dans la transformation de l'acide folique en facteur citrovorum a été, en outre, démontrée "in vitro" sur des cellules leucémiques de souris, par HUTCHINSON et par NICHOL.

OSBORN et ses collaborateurs ont prouvé que cette activité était due à l'inhibition, par le Méthotrexate, de la réductase dihydrofolique, enzyme catalysant la réduction de l'acide dihydrofolique en acide tétrahydrofolique.

En ce qui concerne la rupture de processus mitotique, on admet que le Méthotrexate n'empêche pas les premiers stades de la mitose et que l'arrêt de la division cellulaire n'a lieu qu'à la métaphase (KIELER), ce qui traduit une interférence du médicament dans la synthèse des acides nucléiques.

3) Activité antitumorale

L'activité anti-leucémique du Méthotrexate a été étudiée vis-à-vis de la leucémie lymphoblastique, souche A. K. R., de la souris.

Les animaux A. K. R. - Rho, mâles et femelles, âgés d'un mois environ, sont greffés par voie intra-péritonéale, avec 1 ml de suspension de cellules lymphoblastiques (broyats d'adénopathies) contenant 1×10^6 de cellules par ml. Le même jour, les souris sont traitées par le Méthotrexate à la dose quotidienne de 0,25 mg par kg, et par voie intra-péritonéale, soit une dose moitié moindre que la dose maximale tolérée. Le traitement

est prolongé pendant huit jours. On calcule, en jours, le temps moyen de survie des lots traités et des lots témoins, en vue d'obtenir le pourcentage de protection dû à l'action du produit. D'autre part, neuf jours après la greffe, deux souris sont prélevées au hasard dans chaque lot et un examen histo-pathologique permet de dresser le bilan des lésions, d'apprécier l'extension de la leucose et d'évaluer les nettoyages anatomiques. Dans de telles conditions, on constate que le Méthotrexate possède une activité remarquable vis-à-vis de la leucémie lymphoblastique A. K. R. de la souris et que le pourcentage de protection peut atteindre jusqu'à 85 p. 100 des animaux traités.

Chez le même animal, à la même dose, mais par voie sous-cutanée, l'activité du produit est nulle contre le sarcome 180 et l'adéno-carcinome mammaire ; injecté par voie intra-péritonéale et selon une posologie identique, il est également inactif contre la tumeur ascitique d'Ehrlich, chez la souris.

4) Circulation dans l'organisme

Le méthotrexate peut être décelé dans le sang et les urines trente à soixante minutes après administration per os d'une dose de 5 mg. de la drogue. Au fur et à mesure que se poursuit le traitement et que commence à se manifester une résistance médicamenteuse, l'absorption est progressivement retardée. C'est seulement pendant cette période d'absorption différée que, d'après FREEMAN et ses collaborateurs, des phénomènes d'intolérance pourraient apparaître.

Avec des doses modérées mais répétées, on obtient une meilleure imprégnation de l'organisme et une teneur dans le sang plus durable qu'après administration de fortes doses isolées, mais les risques d'effets secondaires sont accrus.

Les voies intramusculaires et intraveineuses procurent des taux urinaires et sanguins analogues à ceux consécutifs à la voie buccale

mais les concentrations dans le liquide céphalo-rachidien demeurent très faibles car le méthotrexate ne franchit que fort peu la barrière méningée.

L'administration par voie intra-rachidienne entraîne des taux très élevés. Une dose aussi faible que 0,5 mg détermine, quinze minutes plus tard, dans le L.C.R. chez le chien et chez l'homme, des concentrations trente à cent fois supérieures à celles obtenues par ingestion d'une dose unique, même massive.

Pendant son séjour dans l'organisme, il semble que le méthotrexate ne se distribue que dans les liquides extra-cellulaires et qu'il n'y ait pas de stockage tissulaire. Toutefois, on a noté, chez la souris, une accumulation du produit dans les parenchymes rénal, hépatique et splénique qui, normalement, contiennent de l'acide folique et de l'acide folinique et l'on a pu déceler sa présence dans le foie plus de trois semaines après cessation de son administration (FOURNTAIN et coll.).

Le méthotrexate est éliminé essentiellement par les urines. Après administration par voie buccale, l'excrétion atteint, en douze à vingt-quatre heures, 85 à 100 p. de la dose ingérée. L'élimination est encore plus rapide après administration intraveineuse. Malgré ce rythme, les effets du méthotrexate persistent quelque temps après cessation de son administration et des phénomènes secondaires peuvent apparaître quatre à sept jours plus tard.

Les altérations de la fonction rénale entraînent une prolongation de la teneur plasmatique en méthotrexate et un retard de son excrétion urinaire (FREEMAN, BURCHENAL et coll.) d'où la possibilité d'apparition de manifestations toxiques plus précoces que de coutume (ELLISON et BURCHENAL).

III - UTILISATION DU METHOTREXATE EN PATHOLOGIE HUMAINE

A - Modalité générale d'utilisation

1) Historique

SULLIVAN semble avoir été le premier à tenter l'utilisation du méthotrexate sur les tumeurs malignes de la tête et du cou en utilisant une technique de perfusion artérielle. Pour diminuer les effets nocifs généraux il y associe un traitement oral par l'acide folique ou citovorum factor. Le méthotrexate est en effet retenu en majeure partie dans le territoire perfusé - Pendant son élimination son action générale sera freinée par la présence dans l'organisme de son antidote, l'acide folique. Il rapporte en 1961 des résultats du traitement par le méthotrexate de 39 malades atteints de cancers incurables de la tête et du cou. Chez 26 d'entre eux, il obtient une régression partielle de la tumeur, et chez 8 malades une disparition complète. Ces résultats furent suivis avec un recul de 3 à 15 mois.

En 1963, BRULE et SCHLUMBERGER de l'Institut Gustave ROUSSY, rapportent les résultats obtenus par traitement à l'améthoptérine des tumeurs solides. Douze cas de tumeurs de la sphère O.R.L. ont été traités soit par perfusion intra-artérielle, soit per os à l'aide du méthotrexate, administré isolément ou en association avec d'autres anti-mitotiques. Ces auteurs obtiennent 5 améliorations objectives sur les 12 malades traités, et insistent sur la fréquence des intolérances : 50 % des cas. La plupart des résultats "extraordinaires" obtenus concernaient les malades qui avaient épuisé toutes les autres possibilités thérapeutiques.

S.D. SELAWRY s'est attaché à l'étude du dosage et de l'administration optimum du méthotrexate. Dans la publication parue dans le J.A.M.A., vol. 194, p. 75-81, il compare l'effet de l'administration intra-musculaire bi-hebdomadaire à l'administration per os quotidienne dans les leucémies aiguës de l'enfant. L'importance des doses de méthotrexate fut proportionnelle à la surface corporelle.

Chez les 49 patients soumis à cette étude, l'administration intra-musculaire bi-hebdomadaire se révéla nettement supérieure à l'utilisation quotidienne per os.

Cette supériorité se manifeste par une survie plus importante : alors que la durée moyenne de rémission fut de 17 mois chez les patients qui eurent deux injections intra-musculaires par semaine, elle ne fut que de 3,3 mois (soit 5 fois moins) chez ceux qui eurent une dose orale qotidienne. La toxicité, compte tenu des doses administrées, fut identique.

Une étude semblable a été faite sur des cancers bronchiques : ces malades ont été répartis en trois groupes :

- au 1° groupe on a administré 0,4 mgr/kg en intra-veineux 4 jours de suite toutes les 3 semaines ;
- au 2° groupe on a administré 2 fois par semaine, 0,8 mgr/kg en intra-veineux ;
- au 3° groupe on a administré toutes les 3 semaines 10 mgr/kg en intra-veineux.

Le 2° groupe eut les résultats les meilleurs et
le 3° groupe les moins bons.

Lors d'un colloque sur la chimiothérapie des tumeurs en oto-rhino-laryngologie, dans le cadre des Journées Montpellieraines d'O.R.L., en janvier 1964, le Professeur GREINER et ses collaborateurs rapportèrent

à cette réunion les premiers résultats de leur expérience du méthotrexate. C.ROMIEU et ses collaborateurs firent le point des indications actuelles des principales substances chimiothérapiques anti-mitotiques en O.R.L., mais semblent avoir surtout utilisé la caryolysine, l'endoxan et le thiotépa.

Ces auteurs ont principalement utilisé la chimiothérapie à titre palliatif, lorsque les différentes ressources thérapeutiques (chirurgie et radiations) avaient été épuisées. Dans un certain nombre de cas cependant, cette chimiothérapie a été utilisée en même temps que l'une des deux autres thérapeutiques et a été parfaitement bien supportée. Les doses utilisées ont été de six à huit grammes d'endoxan, de cent à cent cinquante milligrammes de thiotepa par cure. Les cures ont été parfois répétées et bien supportées.

De 1959 à 1962, leur expérience a porté sur 75 cas :

1) 22 % des malades ont eu une amélioration objective avec arrêt de l'évolution et disparition des métastases ;
2) 26 % ont eu une amélioration subjective très nette (diminution des douleurs, sensation de mieux être) ;
3) 32 % enfin, n'ont eu aucune amélioration.

En considérant les lésions par leur localisation, ils ont distingué deux groupes :

1) Lésions de la sphère aérienne supérieure (larynx et hypopharynx) sur 32 cas :
   8 ont été améliorés objectivement, soit 25 %
   18 ont été améliorés subjectivement, soit 56,3 %
   6 ont été des échecs complets, soit 18,7 %
2) Lésions de la sphère digestive supérieure (naso-pharynx et oro-pharynx) sur 35 cas :
   7 ont été améliorés objectivement, soit 20 %
   13 ont été améliorés subjectivement, soit 37,2 %
   15 ont été des échecs complets, soit 42,8 %.

D'après ces auteurs, il semble bien que les lésions des voies aériennes supérieures répondent mieux à la chimiothérapie que les lésions des voies digestives supérieures .

2) Technique d'utilisation

Il ne s'agit ici que de l'utilisation "per os" du méthotrexate. Au début, nous l'avons appliqué aux tumeurs primitives et aux récidives. Les résultats peu favorables et le nombre d'incidents et d'accidents que nous avons observés dans les cas de récidives nous ont fait abandonner ce mode d'administration et le plus souvent même ce produit au bénéfice d'autres drogues, de l'endoxan en particulier, en association avec la vincristine.

Le méthotrexate est utilisé comme traitement "starter" préparatoire à la chirurgie ou à la radiothérapie à la dose de 10 mg, soit 4 comprimés 2,5 mg par jour, en principe, jusqu'à une dose totale de 200 mg. Après 10 jours de traitement, soit à 100 mg. un bilan local vérifie son action sur la néoformation. En cas d'amélioration, nous poursuivons le traitement jusqu'à la dose totale de 200 mg. Dans le cas contraire, nous arrêtons le méthotrexate et le traitement classique chirurgical ou radiothérapique est immédiatement mis en oeuvre.

3) Surveillance du traitement

Bien que le méthotrexate fasse preuve d'une tolérance améliorée par rapport à d'autres antimétabolites, il n'en est pas moins nécessaire de le manier avec circonspection. Il entraîne un ralentissement de la myélopoïèse et de l'érythropoïèse, une atteinte des parenchymes hépatique et rénal. Avant d'instituer le traitement nous contrôlons l'état de ces différents organes. L'hémogramme, une numération globulaire et des tests

hépatiques et rénaux sont effectués. Une diminution des éléments figurée du sang, une importante altération de la fonction hépatique ou rénale sont des contre-indications au méthotrexate.

Une fois le traitement commencé nous continuons à surveiller étroitement la formule sanguine et la numération plaquettaire par des contrôles réguliers quotidiens. L'attention est portée essentiellement sur l'apparition d'une gingivite, de troubles digestifs tels qu'anorexie, nausées, vomissements.

Les diarrhées peuvent être prémonitoires d'hémorragies digestives massives. Parfois un purpura généralisé peut survenir ; ailleurs c'est l'apparition d'une fièvre rémittente durant huit à quinze jours.

Tous ces signes peuvent apparaître dès le deuxième jour de traitement , mais le plus souvent c'est vers la fin de la première et le début de la deuxième semaine qu'ils se manifestent. Chez un de nos malades, ils ne sont survenus que dix jours après la fin du traitement, soit au 30° jour.

Dès l'apparition d'un de ces signes prémonitoires, nous arrêtons le méthotrexate et nous administrons l'acide folique à raison de 10 mg. par jour.

Certains auteurs ont émis l'hypothèse que l'apparition des premiers signes d'intoxication telle que la stomatite par exemple, était en fait le symptôme qui traduit l'activité ou l'efficacité du méthotrexate et pouvaient être considérés comme un signe favorable. Avec le recul actuel, nous sommes portés à nous rallier à cette opinion. Sans doute n'avons-nous pas vu évoluer favorablement tous les cas ayant présenté une stomatite, gingivite ou même des troubles digestifs, mais dans l'ensemble de nos cas, ceux qui ont pu absorber la dose prévue, soit un total de 200 mg en 20 jours est rare. En pratique, le traitement se trouve toujours être écourté et les thérapeutiques sont en fait fonction

de l'apparition de ces signes de surcharge au méthotrexate. Nous n'oublions pas que jusqu'à l'heure actuelle nous ne savons, ni quel est le dosage optimum du produit, dose unique, journalière ou biquotidienne, ni la dose totale à administrer. Nous sommes placés dans les mêmes conditions pour le traitement des cancers qu'on était au début du siècle pour la syphilis par le Salvarsan et le 914.

Des travaux, comme ceux entrepris par SELAWRY, tendent à nous faire progresser dans ce sens. Ils demandent à être poursuivis car l'intérêt d'une notion précise du dosage est primordial. Jusqu'à plus ample informé, nous restons tributaires de ces premiers signes de surcharge.

EXPOSE DES 100 OBSERVATIONS AVEC MENTION DE L'ETAT DU MALADE

TUMEURS PRIMITIVEMENT TRAITEES PAR LE METHOTREXATE

N° 1 BOU...

65 ans, E.O.A. du versant lingual de l'épiglotte ainsi que de la vallécule gauche avec adénopathie (T2 NI). Méthotrexate : 200 mg. Diminution de la moitié de la taille de la tumeur dont la surface est moins irrégulière. Amélioration subjective : reprise de l'appétit, disparition des insomnies. Traitement suivi par la chirurgie. Actuellement, le malade ne présente pas de récidive.

N° 2 BUH...

54 ans, E.O.A. bourgeonnant et végétant de la face postérieure de l'arythénoïde droit (Taille : une cerise) avec mobilité réduite de la corde vocale droite et adénopathie homolatérale (T2 N2). 200 mg. Méthotrexate dès le 9° jour, disparition de la dysphagie, diminution de la tumeur ainsi que de l'adénopathie (TI NI), et reprise de la mobilité laryngée normale. A la fin du traitement, il n'existe plus qu'une discrète ulcération en coup d'ongle là où siégeait la tumeur, le malade est alors confié aux radiothérapeutes. Actuellement, très bons résultats, le malade est suivi régulièrement.

N° 3 CAS...

38 ans, E.O.A., envahissant tout l'hémilarynx droit, le sinus piriforme et la face postérieure de l'arythénoïde gauche (T3 NI). Méthotrexate 170 mg. Dès le 5° jour le malade accuse une diminution des algies cervicales, de la dysphagie ainsi que de la sianorrhée, objet de la première consultation. Diminution de l'aspect végétant de la lésion en fin de traitement (T2 NI). Le malade est alors opéré : laryngotomie totale. Actuellement le malade a acquis une voix oesophagienne et ne présente pas de récidive.

N° 4 CHR...
58 ans, E.O.A. de l'amygdale gauche ulcéro-végétant avec adénopathie homolatérale (T2 NI). Méthotrexate 10 mg. Amélioration subjective : dysphagie aténuée. Pas de modification objective. Le malade est confié aux radiothérapeutes. Il est décédé 10 mois plus tard à la suite une récidive locale.

n° 5 DEL...
54 ans, E.O.A. de la face endolaryngée de l'épiglotte débordant sur la bande ventriculaire avec petite adénopathie (T2 NI). Méthotrexate 20 mg. Dès le 4° jour, le malade signale une disparition de la dysphagie et de la sianorrhée et présente une état euphorique. Diminution du tiers de la surface tumorale qui était ulcéro-végétante (II NI). Le malade est alors opéré. Actuellement le malade ne présente pas de signe de récidive.

N° 6 DIE...
58 ans, E.O.A. de l'hémilarynx gauche débordant la commissure antérieure et la bande ventriculaire droite avec petite adénopathie jugulocarotidienne gauche ; aspect ulcéro-végétant (T3 NI). Méthotrexate 200 mg. Après 15 jours de traitement, la dysphonie diminue et on note un aspect pâle et lavé de la tumeur qui est circonscrite. L'hémilarynx gauche qui était immobile au début, a retrouvé sa mobilité. L'adénopathie n'est plus palpable (T2 NO). Devant le refus d'intervention, le malade est soumis à la cobaltothérapie ; 15 mois plus il a fait une récidive et est décédé.

N° 7 DEI...
59 ans, E.O.A. ulcéro-végétant des trois replis droits sans adénopathie (T2 NO). Méthotrextate 200 mg, diminution discrète de l'étendue des lésions avec état euphorique (TI $\frac{1}{2}$ NO). Cobaltothérapie secondaire. 18 mois plus tard, le malade a fait une récidive et est décédé.

N° 8 DEJ...
44 ans, E.O.A. de la face endolaryngée de l'épiglotte, aspect végétant, petite adénopathie (T2 NI). Méthotrexate 150 mg. Aspect plus régulier des lésions andolaryngées. Le traitement a néanmoins dû être suspendu à la suite d'un épisode diarrhéique. Régression de celui-ci avec 3 comprimés de Foldine pendant 3 jours. Traitement chirurgical consécutif. Actuellement, le malade ne présente pas de récidive.

N° 9 DUF...
60 ans, E.O.A. ulcéreux végétant des 3 replis sans adénopathie (T3 NO). Méthotrexate 200 mg. Amélioration subjective et objective par régularisation des lésions végétantes (T2 NO). Traitement colbaltothérapique. 10 mois plus tard le malade a fait une récidive et est décédé.

n°10 DIE...
57 ans, E.O.A. ulcéro-végétant du sinus piriforme gauche avec adénopathie homolatérale (T2 NI). Méthotrexate 150 mg. Amélioration fonctionnelle involution de l'adénopathie (T2 NO). Traitement radiothérapique.Le malade est décédé 14 mois plus tard.

N°11 BEL...
73 ans, E.O.A. de l'épiglotte très infiltrant avec petite ulcération endolaryngée, adénopathie mobile (T3 NI). Méthotrexate 200 mg. Pas de modification objective (T3 NI). Etat euphorique. Cobaltothérapie. Le malade est décédé 8 mois plus tard (récidive locale ganglionnaire).

N°12 GUL...
59 ans, E.O.A. végétant et bourgeonnant de la paroi laryngopharyngée droite avec extension au sinus piriforme (Taille d'une noix) T2 NO. Méthotrexate 120 mg, qui a dû être interrompu à la suite de troubles digestifs : état nauséeux. Néanmoins, on notait une diminution discrète de l'extension de la lésion. Actuellement le malade fait une récidive locale.

N° 13 HAB...
52 ans, E.O.A. de la vallécule droite de type ulcéro-infiltrant avec adénopathie sous-maxillaire (TI NI). Méthotrexate 200 mg. Pas d'amélioration subjective, ni objective. Le malade est confié aux radiothérapeutes. 6 mois plus tard le malade meurt au cours d'une sympathectomie.

N° 14 HAF...
61 ans, E.O.A. ulcéro-végétant du sinus piriforme avec adénopathie (T2 NI). Méthotrexate 150 mg. Pas d'amélioration objective diminution de la douleur, reprise de l'appétit. Colbaltothérapie. 16 mois plus tard, le malade a fait une récidive et est décédé.

N° 15 HEI...
67 ans, E.O.A., infiltrant de la bande ventriculaire sans adénopathie, méthotrexate 200 mg. Peu de modifications laryngées (T2 NO). Traitement chirurgical. Actuellement le malade présente une récidive ganglionnaire.

N° 16 HEY...
78 ans, E.O.A. ulcéro-végétant du replis pharyngo-aryténoïdien gauche sans adénopathie (T2 NO). Méthotrexate interrompu après 80 mg. a la suite de diarrhées. Le traitement à la Foldine associé au antispasmodiques a permis une sédation après 48 heures. Traité par cobaltothérapie, le malade a fait une récidive et est décédé 22 mois plus tard.

N° 17 KAS...
36 ans, E.O.A. végétant de la base de la langue et de l'épiglotte avec adénopathie unilatérale (T2 NI). Méthotrexate 150 mg. diminution de l'aspect végétant de l'épiglotte avec amélioration de la dysphagie (TI NI). Traitement chirurgical consécutif. Actuellement le malade ne présente pas de récidive.

N° 18 KOE...
50 ans, E.O.A. ulcéro-végétant du sinus piriforme droit avec importante

adénopathie homolatérale fixée (T2 N3). Méthotrexate 200 mg. Pas de modification de la lésion ganglionnaire, amélioration endolaryngée (TI N3). Cobaltothérapie. Le malade fait une récidive et est décédé 18 mois plus tard.

N° 19 KUP...
59 ans, E.O.A. du sinus piriforme droit qui est totalement envahi avec adénopathie fixée (T3 N3). Méthotrexate 80 mg. Suspendu pour apparition de troubles buco-pharyngés. Régression des lésions buccales après 8 jours de traitement associant la Foldine aux soins locaux. Le malade meurt 6 mois plus tard.

N° 20 KRO...
59 ans, E.O.A. du tiers supérieur, de l'oesophage avec dysphagie complète. Méthotrexate 100 mg. peu d'amélioration, les liquides passent cependant un peu, n'évitant la gastronomie au malade. Le malade meurt 4 mois plus tard.

N° 21 LUT...
49 ans, E.O.A. du plancher buccal fixant la langue d'aspect ulcéro-infiltrant (T4 N3). Méthotrexate : 200 mg. Amélioration subjective sans modification nettement visible au niveau de la lésion qui est énorme. Radiothérapie palliative. Le malade meurt 8 mois plus tard.

N° 22 MAT...
65 ans, E.O.A. du pilier antérieur droit de type infiltrant avec adénopathie sous-maxillaire (T2 N2). Méthotrexate : 200 mg. Diminution de l'adénopathie. Pas de modification endo-buccale (T2 NI). Cobaltothérapie. 4 mois plus tard le malade a fait un infarctus et est décédé.

N° 23 MATH...
55 ans, E.O.A. infiltrant des 3 replis droits (T3 N2). Méthotrexate 150 mg. Pas de modification. Radiothérapie. Le malade a fait une récidive et est

décédé 18 mois plus tard.

N° 24 MAR...
60 ans, E.O.A. ulcéro-infiltrant des 3 replis avec adénopathie mobile (T2 NI). Méthotrexate 30 mg. interrompu pour débuts de diarrhées qui ont cessé après un traitement de 24 heures à la Foldine. Traité par radiothérapie, le malade est mort 14 mois plus tard.

N° 25 MAE...
44 ans, E.O.A. de la corde vocale droite (T2 NI). Méthotrexate 200 mg. Pas de modification sur les lésions discrètement infiltrantes. Traitement chirurgical. Actuellement le malade va bien.

N° 26 MATT...
55 ans, E.O.A. du sinus piriforme gauche sans adénopathie (T2 NO). Méthotrexate 70 mg interrompu pour diarrhées qui ont cessé par l'association Foldine-Antispasmodiques. Cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive ganglionnaire.

N° 27 MEY...
39 ans E.O.A. ulcéro-infiltrant de l'arythénoïde et de la bande ventriculaire gauche avec immobilité de l'hémilarynx gauche. Adénopathie cervicale fixée et fluctuante (T3 N3). Méthotrexate 180 mg. Diminution notable de l'extension andolaryngée, la tumeur n'étant plus limitée qu'à l'arythénoïde.
Reprise partielle de la mobilité laryngée. Diminution discrète de l'adénopathie homolatérale qui a néanmoins dû être ponctionnée. Apparition d'une discrète gingivite qui a rapidement régressé. Le traitement est complété par du cobalt.
Actuellement le malade fait une récidive.locale.

N° 28 PAU...
64 ans, E.O.A. double :

1) E.O.A. du sinus piriforme droit ulcéro-végétant avec adénopathie latéro-cervicale non fixée (T2 NI).
2) E.O.A. du tiers moyen de l'oesophage avec une filière très étroite. Etat général très déficient. Méthotrexate 200 mg. Diminution de l'aspect végétant de l'E.O.A. du sinus piriforme sans modifications ganglionnaires (TI NI). Début de la cobaltothérapie pendant 10 jours. Décès par syndrome hémorragique tardif. (Capillarito).

N° 29 RIE...
64 ans, E.O.A. du tiers moyen de l'oesophage sans adénopathie palpable, adénopathie médiastinale, paralysie récurrentielle gauche depuis 15 jours (T2 N2). Méthotrexate : 150 mg. Amélioration subjective, le malade avale mieux. Confirmation radiologique d'une diminution discrète de la sténose. Cobaltothérapie. Le malade fait une récidive et est décédé 12 mois plus tard.

N° 30 RAU...
53 ans, E.O.A. ulcéro-bourgeonnant du sinus piriforme gauche avec adénopathie jugulo-carotidienne (T3 N2). Méthotrexate 50 mg. L'apparition d'une plissite ainsi qu'une stomatite de type aphteuse fait interrompre le traitement, guérison après 8 jours de traitement local associé à de la Foldine pendant les 3 premiers jours. Pas de modification de la formule sanguine. Cobaltothérapie. 6 mois plus tard, le malade fait une récidive locale.

N° 31 SCHEI...
60 ans, E.O.A. de la base de l'épiglotte s'étendant vers la partie antérieure des bandes ventriculaires. Adénopathie interthyroïdine droite. Aspect ulcéro-végétant (T3 N2). Méthotrexate : 100 mg. Diminution de l'aspect bourgeonnant de la lésion (T2 NI). Le malade refuse une prolongation de l'hospitalisation et le traitement radiothérapique. Il meurt 10 mois plus tard.

N° 32 SCHER...
60 ans, E.O.A. du replis pharyngo-épiglottique droit de nature infiltrant (T2 NO). Méthotrexate : 100 mg. Interruption par l'apparition de stomatite. Pas de modification locale. Traité par cobaltothérapie, le malade récidive et meurt 12 mois plus tard.

N° 33 SCHMI...
46 ans, E.O.A. de l'amygdale gauche, ulcéro-infiltrant , adénopathie sous maxillaire fixée (T3 N2). Méthotrexate : 150 mg. Diminution de l'infiltration néoplasique (T2 NI). Cobaltothérapie. Le malade a fait une récidive locale,est décédé 16 mois plus tard.

N° 34 SCHNEI...
70 ans, E.O.A. du sinus piriforme droit, ulcéro-bourgeonnant avec adénopathie en chapelet fixée le long de la chaîne jugulo-carotidienne homolatérale (T3 N3). Méthotrexate 200 mg. Diminution et régression spectaculaire de l'adénopathie jugulo-carotidienne dont il ne reste que de tous petits ganglions mobiles, par ailleurs, amélioration subjective avec disparition notable des bourgeons du sinus piriforme (T2 NI). Cobaltothérapie. Le malade a fait une récidive locale et ganglionnaire et est décédé 18 mois plus tard.

N° 35 SER...
37 ans, E.O.A. de la face endolaryngée de l'épiglotte avec extension à la bande ventriculaire droite. Adénopathie homolatérale non fixée (T2 NI), aspect infiltrant de la lésion. Ce malade avait déjà subit un traitement radiothérapique entrepris devant le refus opératoire. Méthotrexate : 200 mg. Pas de modification locale (T2 NI). Nette amélioration subjective. Etat euphorique. On arrive à convaincre le malade à se faire opérer. A l'intervention, les tissus sont très hémorragiques et infiltrés. Actuellement le malade ne présente pas de récidive.

N° 36 THI...
58 ans, E.O.A. du tiers moyen de l'oesophage de type ulcéro-végétant (T2 NO). Méthotrexate : 200 mg. Pas d'amélioration objective. Etat euphorique. Cobaltothérapie. Le malade est décédé 8 mois plus tard.

N° 37 WILL...
43 ans, E.O.A. végétant de la paroi latérale droite du pharynx (Taille : une grosse cerise), pas d'adénopathie - (T2 NO). Méthotrexate : 120 mg. Amélioration subjective et diminution de la tumeur (TI NO). Cobaltothérapie. Le malade a fait une récidive et est décédé 16 mois plus tard.

N° 38 WEI...
64 ans, E.O.A. de la face endolaryngée de l'épiglotte d'aspect ulcéreux. (TI NO). Méthotrexate 160 mg. Pas de modification objective de la lésion (TI NO). Amélioration subjective : reprise de l'appétit, diminution des algies. A l'intervention on note des tissus uniformément hémorragiques. Il n'y avait pas d'altération de la crase sanguine. Le malade a fait une récidive et est décédé 25 mois plus tard.

N° 39 VER...
55 ans, E.O.A. du voile du palais, végétant intéressant essentiellement la luette et le bord libre du palais mou. Pas d'adénopathie (T3 NO). Méthotrexate : 130mg. Disparition spectaculaire de la lésion qui se réduit à une discrète ulcération(2 mm2) de la face postérieure de la luette (TI NO). Cobaltothérapie. Une biopsie de contrôle ne montre d'E.O.A. Le malade a fait une récidive locale qui a pu être jugulée.

N° 40 ZIE...
64 ans, E.O.A. L'amygdale gauche sans adénopathie palpable (T3 NO). Méthotrexate : 40 mg, interrompu par l'apparition de stomatites et de diarrhées. Foldine + traitement symptomatique,disparition de la symptomatologie en 8 jours. Traités par cobaltothérapie, le malade a fait une récidive et est décédé 16 mois plus tard.

N° 41 DOR...
59 ans, E.O.A. de la bande ventriculaire droite de type infiltrant, avec adénopathie non fixée (T2 NI). Méthotrexate : 200 mg. Pas de modification endolaryngée- diminution de l'adénopathie. La chirurgie montre également des tissus très infiltrés et hémorragiques. Le malade présente actuellement aucun signe de récidive.

N° 42 FUS...
58 ans, E.O.A. du versant lingual de l'épiglotte s'étendant à la vallécule droite ainsi qu'à la base de la langue. Le repli pharyngo-épiglotte est infiltré. Adénopathie mobile (T3 NI). Méthotrexate : 200 mg Diminution des bourgeonnements de la vallécule, le repli pharyngo-épiglottique paraît plus souple. Reprise de l'appétit. Traitement suivi par de la cobaltothérapie 20 mois plus tard, le malade a fait une récidive et est décédé.

N° 43 FAN...
39 ans, très important E.O.A. de la paroi latéro-pharyngée du sinus piriforme et de l'hémilarynx droit avec adénopathie jugulo-carotidienne fixée. (T3 N3). Méthotrexate : 100 mg. Apparition d'une stomatite à localisation linguale et gingivale, cèdant facilement à la Foldine. Le malade a fait une récidive locale et est décédé 22 mois plus tard.

N° 44 GOU...
57 ans, E.O.A. de l'épiglotte avec extension aux bandes ventriculaires (T2 N3). Aspect ulcéro-végétant. Adénopathie fixée. Méthotrexate 200 mg. Diminution de l'adénopathie (N2) avec nette amélioration subjective. Peu de modification endo-laryngée. Traitement suivi par cobaltothérapie. Le malade a fait une récidive 20 mois plus tard et est décédé.

N° 45 HUH...
32 ans, E.O.A. de la corde vocale gauche avec extension à la sous-glotte, aspect infiltrant. (T2 NO). Méthotrexate 100 mg. Pas d'amélioration.Traitemen

chirurgical suivi de cobaltothérapie.8 mois après le malade a fait une récidive et est décédé.

N° 46 KRA...
Femme de 62 ans, E.O.A. de la base de la langue avec extension au versant lingual de l'épiglotte,petite adénopathie droite. (T2 NI). Aspect ulcéré des lésions. Méthotrexate 200 mg. Diminution de la lésion endo-pharyngée qui prend un aspect lisse et moins hémorragique (TI NI). Traitement suivi de cobaltothérapie. Actuellement, elle ne présente pas de récidive.

N° 47 LOL...
51 ans, E.O.A. de l'aryténoïde droit d'aspect ulcéré avec adénopathie fixée (TI N2). Métotrexate 100 mg. Très discrète augmentation de la mobilité aryténoïdienne avec diminution du volume de l'adénopathie (TI NI). Traité par cobaltothérapie le malade fait une récidive et est décédé 22 mois plus tard.

N° 48 MIS...
57 ans, E.O.A. du tiers moyen de l'oesophage sans adénopathie cliniquement décelable, discret épaississement médiastinal. (T2 NI). Méthotrexate 100 mg. Pas d'amélioration clinique, ni subjective. Traité par cobaltothérapie. Le malade meurt 8 mois plus tard.

N° 49 OST...
62 ans, E.O.A. de la base de la langue d'aspect ulcéro-infiltrant occupant les deux vallécules. Adénopathie sous-maxillaire et jugulo-carotidienne. (T2 N2). Méthotrexate 200 mg. Diminution de l'extension de l'E.O.A. au niveau de la vallécule droite, amélioration subjective, reprise de l'appétit (TI N2). Traité par cobaltothérapie, le malade a fait une récidive et est décédé 20 mois plus tard.

N° 50 MAR...
56 ans, E.O.A. du tiers supérieur de l'oesophage avec adénopathie sus-claviculaire et paralysie récurrentielle gauche. Méthotrexate 100 mg.

Peu d'amélioration clinique et subjective. Traité par cobaltothérapie, le malade meurt 10 mois plus tard.

N° 51 ABL...
64 ans. Important E.O.A. de la base de la langue, d'aspect ulcéro-végétant avec extension au pied de l'épiglotte, sans adénopathie, cliniquement palpable. (T2 NO). Méthotrexate 200 mg. Diminution de la lésion qui se réduit à une surface ulcérée d' 1 cm 2 (TI NO). Traité par cobaltothérapie, le malade a fait une récidive et est décédé 15 mois plus tard.

N° 52 POR...
51 ans, E.O.A. de l'amygdale ainsi que du sillon gingivolingual droit. Adénopathie fixée (T2 N3). Aspect ulcéro-infiltrant. Méthotrexate 100 mg Interruption du traitement par apparition d'une stomatite discrète associée à une pyodermite des pieds et des mains. Régression des lésions après 4 jours de traitement local. Traité par cobaltothérapie, le malade a fait une récidive et est décédé 24 mois plus tard.

N° 53 SCI...
52 ans. Sarcome lymphoïde de l'amygdale gauche, avec petite adénopathie cervicale (T2 NI). Méthotrexate 100 mg. Pas de modification clinique décelable. Traité par cobaltothérapie, le malade fait une récidive et est décédé 16 mois plus tard.

N° 54 SEN...
Femme de 56 ans, présentant un E.O.A. épithéliotrope de la langue, portion mobile. Petite adénopathie sous-angulo-maxillaire (TI NI). Méthotrexate 40 mg. interrompu par l'apparition d'une très importante stomatite qui régresse que lentement au traitement par la Foldine. Traité par curiethérapie, le malade a fait une récidive et est décédé 20 mois plus tard.

N° 55 SLA...
43 ans, Sarcome réticulo-lymphoblastique du larynx, occupant essentiellement la bande ventriculaire avec extension vers la face endo-laryngée de l'épiglotte, l'arythénoïde reste encore discrètement mobile. Pas d'adénopathie palpable. (T2 NO). Méthotrexate : 200 mg. Peu de modification locale si ce n'est pas une augmentation de la mobilité de l'aryténoïde. Traité par cobaltothérapie, le malade ne présente actuellement pas de récidive.

N° 56 COT...
54 ans, E.O.A. de l'hémilarynx droit envahissant la bande ventriculaire et la corde qui est immobile, pas d'adénopathie cliniquement palpable (T2 NO). Par ailleurs, asthénie et anorexie. Methotrexate : 200 mg. Diminution de l'aspect ulcéro-végétant de la bande ventriculaire avec reprise partielle de la mobilité de la corde vocale. Amélioration subjective. Traitement suivie par la chirurgie. Le malade a fait une récidive qui a pu être jugulée.

N° 57 HUM...
56 ans, E.O.A. du sillon amygdaloglosse gauche avec envahissement de la base de la langue et de la région du pôle inférieur de l'amygdale. Adénopathie sous-angulo-maxillaire (T2 N2). Methotrexate : 120 mg, interrompu par l'apparition d'une discrète stomatite. On note néanmoins une fonte importante de l'adénopathie qui devient mobile (T2 N1). Traité par cobaltothérapie, le malade fait actuellement une récidive locale.

N° 58 KAR...
51 ans, E.O.A., ulcéré du bord libre de la langue de la taille d'une pièce de 10 centimes avec petite adénopathie sous-maxillaire (TI NI). Methotrexate : 120 mg interrompu par l'apparition de troubles digestifs ayant cédé en deux jours après un traitement à la Foldine. L'ulcération semblait plus régulière avec un fond propre et on notait une diminution de l'aspect bourgeonnant. Le traitement était suivi par un aiguillage

associé à un curage ganglionnaire. Actuellement le malade ne présente pas de récidive.

B - Exposé des observations

N° 59 BILOS...
73 ans, E.O.A. ulcérant de la corde vocale gauche envahissant la sous-glotte, conservation de la mobilité. Pas d'adénopathie palpable (T2 NO). Méthotrexate : 100 mg. Pas d'amélioration objective, mais reprise de l'appétit et disparition des insomnies. Le malade refusant l'intervention, le traitement est suivi par cobaltothérapie. Actuellement, le malade fait une récidive locale.

N° 60 BON...
56 ans, E.O.A. infiltrant de la corde vocale gauche envahissant la bande ventriculaire et la corde vocale droite. La mobilité est conservée, il n'y a pas d'adénopathie palpable (T3 NO). Méthotrexate : 100 mg. Pas d'amélioration objective après 10 jours de traitement, on passe à la chirurgie. Actuellement, le malade ne présente pas de récidive.

N° 61 DERY...
54 ans. E.O.A. bourgeonnant de la base de l'épiglotte envahissant la bande ventriculaire et replis pharyngo-épiglottique gauche (T3 N2). Méthotrexate : 150 mg. On note une diminution de l'aspect bourgeonnant. L'adénopathie jugulo-carotidienne droite ne change pas. Cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive ganglionnaire.

N° 62 KLEI...
38 ans, E.O.A. ulcéro-végétant de l'hémilarynx gauche envahissant la bande ventriculaire, l'aryténoïde et le sinus piriforme droit. Immobilité de l'hémilarynx droit. Pas d'adénopathie palpable (T3 NO). Méthotrexate : 150 mg. Les lésions ont diminué de volume et présentent un aspect plus régulier (T2 NO). Actuellement le malade fait une récidive locale.

N° 63 SCHM...
68 ans, E.O.A. bourgeonnant de l'hémilarynx gauche qui est immobile, il n'y a pas d'adénopathie palpable. (T3 NO). Méthotrexate 100 mg. Diminution de l'aspect bourgeonnant de la lésion. Le traitement est continué par la chirurgie. Actuellement, le malade ne présente pas de récidive.

N° 64 GLES...
55 ans. E.O.A. végétant du sinus piriforme droit jusqu'au pied de l'épiglotte. La mobilité est un peu diminuée à droite. Il existe une adénopathie cervicale et sus-claviculaire droite (T3 N2). Méthotrexate : 140 mg. Diminution de l'aspect bourgeonnant, la muqueuse est plus lisse, plus régulière, la dysphagie.Cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive ganglionnaire.

N° 65 CRES...
43 ans. E.O.A. végétant de la loge amygdalienne droite envahissant le pilier antérieur, le voile, la commissure inter-maxillaire, le sillon amydalo-glosse et la base de la langue. Il existe une petite adénopathie sous anglo-maxillaire droite. Méthotrexate 150 mg. la lésion est moins irrégulière, plus lisse, l'adénopathie ne change pas. Cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive locale.

N° 66 HEN...
51 ans, E.O.A. Bourgeonnant envahissant le sinus piriforme, la bande ventriculaire et le pied de l'épiglotte. Pas d'adénopathie palpable. Méthotrexate : 120 mg. Légère diminution de la masse tumorale qui se présente sous un aspect plus régulier, plus lisse, disparition des otalgies. Traité par cobaltothérapie, le malade présente actuellement une récidive.

N° 67 ANT...
59 ans. E.O.A. ulcéro-végétant de l'aryténoïde gauche envahissant la bande ventriculaire et la corde vocale gauche. L'hémilarynx gauche est immobile,

il existe une adénopathie cervicale gauche (T3 N1). Méthotrexate : 100 mg. La tumeur diminue de volume, son aspect est moins irrégulier, l'adénopathie n'est pas influencée (T2 N1). Chirurgie : Actuellement, le malade ne présente pas de récidive.

N° 68 STUR...
68 ans. E.O.A. du pied de l'épiglotte envahissant la bande ventriculaire gauche. L'hémilarynx gauche est immobile, il n'y a pas d'adénopathie palpable. (T2 NO). Méthotrexate : 100 mg. Apparition d'une mobilité discrète. Chirurgie. Le malade fait une récidive locale et est décédé.

N° 69 VERG...
45 ans. E.O.A. ulcéro-végétant envahissant les replis ary-épiglottique et pharyngo-épiglottique droit. Adénopathie cervicale droite mobile. Méthotrexate : 200 mg, diminution de l'étendue des lésions, l'hémilarynx devient mobile mais l'adénopathie persiste. Chirurgie. Traité par chirurgie, le malade a fait une récidive et est décédé 25 mois plus tard.

N° 70 TRAB...
71 ans. E.O.A. végétant envahissant les pieds de l'épiglotte, la bande ventriculaire , la corde vocale et l'aryténoïde gauche. L'hémilarynx gauche est immobile et il existe une adénopathie cervicale gauche fixée. Méthotrexate : 200 mg. Disparition des lésions de la corde vocale gauche. Ailleurs, l'espace est moins irrégulier, mais l'hémilarynx reste immobile. L'adénopathie a diminué, de volume, mais est devenue plus dure. Le malade refusant l'opération, le traitement est continué par la cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive.

N° 71 KOSI...
38 ans. E.O.A. Bourgeonnant de la base de la langue envahissant la vallécule gauche et la face linguale de l'épiglotte. Volumineuse adénopathie cervicale (T4 N1). Méthotrexate : 120 mg. Diminution de l'étendue

des lésions de la base de la langue, très nette régression de l'adénopathie qui a pratiquement disparue. Cobaltothérapie. 8 mois plus tard, le malade a fait une récidive au-dessus de toute thérapeutie.

N° 72 KRAU...
56 ans, ulcère infiltrant de la loge amygdalienne gauche envahissant la base de la langue, le voile du palais et la paroi latérale du pharynx (T4 N2) Méthotrexate : 60 mg. Apparition d'une très importante stomatite avec ulcération des lèvres, diarrhées, rectorragie et température à 40°. Le malade est mis sous foldine et les symptômes régressent en 5 jours. Cobaltothérapie. 8 mois plus tard, le malade a fait une récidive et est décédé.

N° 73 KRIE...
48 ans. E.O.A. ulcéro-végétant du bord gauche de l'épiglotte envahissant l'hémilarynx gauche qui est immobile, adénopathie cervicale gauche immobile et droite mobile (T3 N3). Méthotrexate : 60 mg . Apparition d'une stomatite et d'un oedème au niveau des membres inférieurs. Cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive locale.

N° 74 DEBE...
61 ans. E.O.A. végétant de la partie postérieure et inférieure de la cloison, envahissant le plancher des fosses nasales, faisant sailli au niveau du palais,pas d'adénopathie palpable. Méthotrexate : 200 mg. Pas de diminution objective de la tumeur, mais le malade éprouve un mieux être. Cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive locale.

N° 75 RABU...
75 ans. E.O.A. ulcéro-végétant occupant la presque totalité du cavum. Volumineuse adénopathie cervicale gauche, petite adénopathie cervicale droite. (T3 N2). Méthotrexate : 100 mg. Pas d'amélioration objective, ni subjective, cobaltothérapie. Actuellement le malade fait une récidive locale.

N° 76 SUC...
63 ans. E.O.A. Bourgeonnant des deux bandes ventriculaires cachant les cordes vocales, les aryténoides sont immobiles, il n'existe pas d'adénopathie palpable. Méthotrexate : 100 mg. Pas d'amélioration objective, mais disparition des otalgies. Traité par chirurgie, le malade a fait une récidive et est décédé 14 mois plus tard.

N° 77 SCHM...
56 ans. E.O.A. ulcéro-végétant envahissant tout l'hémilarynx droit, adénopathie cervicale droite non fixée (T3 N1). Méthotrexate : 150 mg. Diminution de l'aspect bourgeonnant de la lésion, disparition des douleurs. Cobaltothérapie. Actuellement, le malade ne présente pas de récidive.

N° 78 DELCO...
52 ans. E.O.A. du sinus piriforme droit et du tiers supérieur de l'oesophage droit. Adénopathie susclaviculaire droite et cervicale gauche. Méthotrexate : 200 mg. Diminution nette de la dysphagie. Traité par Cobaltothérapie, le malade fait actuellement une récidive au-dessus de toute ressource.

N° 79 GROSS...
75 ans. E.O.A. infiltrant du bord droit de la langue envahissant le plancher de la bouche. Adénopathie sous-angulo-maxillaire droite (T3 N1). Méthotrexate : 100 mg. Pas d'amélioration objective, mais diminution de la dysphagie et de l'otalgie. Traité par cobaltothérapie. Le malade a fait une récidive et est décédé 16 mois plus tard.

N° 80 COT...
62 ans. E.O.A. ulcéro-végétant de l'hémilarynx droit, pas d'adénopathie palpable (T2 NO). Méthotrexate : 200 mg. Diminution de l'étendue des lésions qui prennent un aspect plus régulier. Chirurgie. Le malade ne présente actuellement pas de récidive.

N° 81 HUN...

72 ans. E.O.A. infiltrant du sillon amygdalo-glosse droit. Adénopathie sous-maxillaire droite (T2 NA). Méthotrexate : 120 mg. Apparition d'une stomatite nécessitant l'arrêt du traitement. Diminution de la taille de l'adénopathie. Cobaltothérapie. Actuellement le malade présente une récidive locale.

N° 82 KAR...

54 ans. E.O.A. ulcérant du bord droit de la langue. Petite adénopathie homolatérale. (T2 N1). Méthotrexate : 100 mg. Diminution de la douleur, mais pas d'amélioration objective, aiguillage. Le malade a fait une récidive et est décédé 20 mois plus tard.

RECIDIVE D'E.O.A. TRAITEES PAR LE METHOTREXATE

BIN...

72 ans. E.O.A. de la langue et du plancher buccal opéré par résection du plancher buccal et d'une partie du maxillaire inférieur droit associé à un curage ganglionnaire. La persistance d'un syndrome algique amène une biopsie au niveau de la cicatrice jugulo-carotidienne : E.O.A. Méthotrexate : 120 mg. Amélioration subjective sur le syndrome algique, sans modification objective. Radiothérapie. Le malade est décédé 5 mois plus tard.

BIS...

76 ans. Récidive d'E.O.A. de bandes ventriculaires, traité par radiothérapie. Méthotrexate : 50 mg interrompu par l'apparition d'une asthénie très accusée sans autre signe d'intolérance. Le malade est décédé 10 mois plus tard.

FER...
54 ans. E.O.A. du sinus piriforme droit ayant récidivé au niveau de l'amygdale après un traitement radiothérapique. Aiguillage de l'amygdale. 8 mois plus tard, très importante extension loco-régionale avec trismus obstruction nasale et otalgies. Méthotrexate : 200 mg. Disparition des otalgies et de l'obstruction nasale.
Persistance du trismus. Par la suite, le malade est traité pendant 5 mois à doses filées (2,5 mg. par jour), sans complications. Le malade est décédé d'un oedème aigu du poumon 4 mois après.

FIS...
54 ans. Récidive ganglionnaire d'un E.O.A. du pied de l'épiglotte qui avait guéri localement à la suite de radiothérapie remontant à 4 ans. Sujet cachectique, en très mauvais état général. Méthotrexate : 70 mg. Interrompu par la survenue d'hémorragies digestives diffuses précédées de diarrhées. Malgré un traitement énergétique, le décès devait survenir 6 jours après l'arrêt du Méthotrexate. A l'examen anatomopathologique, on notait des lésions diffuses de capillarite, ainsi qu'une néphrite épithéliale aiguë.

NEF...
62 ans. Récidive régionale d'un E.O.A. du sinus piriforme opéré et irradié (T4 N3). Methotrexate : 60 mg. Mal toléré : pyrosis. On note toutefois une amélioration subjective des douleurs et de l'état général. Le malade est décédé 10 mois plus tard.

RIE...
Récidive d'un E.O.A. de la corde vocale traité par radiothérapie. Aspect bourgeonnant (T2 N0). Méthotrexate : 100 mg. Interrompu par l'apparition d'un état commateux en rapport avec une insuffisance cardiaque aiguë.
5 mois plus tard, le malade fait un infarctus et meurt.

SCHN...
67 ans. Récidive d'un E.O.A. de la base de la langue traité par radiothérapie. (T4 N2). La récidive est de nature bourgeonnante et ressemble à un vaste chou-fleur. Méthotrexate : 200 mg. Diminution très importante du bourgeonnement (T1 N2). Le malade peut à nouveau s'alimenter de façon presque normale. Radiothérapie palliative. Le même traitement est institué 5 mois plus tard avec un succès semblable sans modifications de la formule. Mais 10 mois plus tard, le malade fait une dyspnée aiguë irréversible.

SCHW...
48 ans. Récidive d'une E.O.A. de l'ethmoïde traitée par cobaltothérapie. Méthotrexate : 150 mg. Pas de modifications. Le malade est décédé 15 mois plus tard.

SKO...
53 ans. Récidive ganglionnaire d'une E.O.A. de l'oreille, traitée par chirurgie et radiothérapie (T4 N3). Méthotrexate : 80 mg. Chute des plaquettes à 60.000. On note l'aspect pâle des lésions auriculaires.6 mois plus tard, le malade meurt au cours d'un oedème aigu du poumon.

STE...
69 ans. Récidive après hémilaryngectomie. Méthotrexate : 160 mg. Apparition de vomissements et de petites hémorragies jugulées par l'administration de Foldine. Le malade est décédé 10 mois plus tard.

HER...
54 ans. Récidive d'un E.O.A. du sinus envahissant tout l'hémilarynx droit débordant sur la paroi postérieure du pharynx avec adénopathie fixée (T3 N3). Méthotrexate : 100 mg. Après 10 jours de traitement, les plaquettes passent de 235.000 à 80.000. Interruption du traitement qui est remplacé par la Foldine. Pas de modification des lésions. Le malade est décédé 12 mois plus tard.

HOF...
56 ans. Récidive d'un E.O.A. végétant de la paroi postérieure du cavum ainsi que du pharynx, traitée un an auparavant par radiothérapie (Dose totale). Devant l'extension de la tumeur et l'apparition d'un syndrome algique important, le malade nous est réadressé. Méthotrexate : 200 mg. Après 8 jours de traitement, disparition de la dysphagie, la tumeur a diminué des 2/3 à ce moment et en fin de traitement on note une paroi postérieure parfaitement lisse. Des biopsies de contrôle ne montrent pas d'E.O.A. 24 mois plus tard, le malade a fait une récidive et est décédé.

LER...
48 ans. Reprise de l'évolution d'un E.O.A. ulcéré des 3 replis (T3 NI) , traité primitivement par la radiothérapie. Méthotrexate : 100 mg. Interrompu par l'apparition d'une chute importante des plaquettes. Pas de modification locale. Le malade est décédé 8 mois plus tard.

MAN...
53 ans. E.O.A. du replis pharyngo-arythémoïdien opéré et irradié - actuellement aspect infiltré avec ulcération saignante au contact (T3 NO). Méthotrexate : 50 mg. Amélioration subjective, pas de modifications locale. Le malade est décédé 15 mois plus tard.

MANZ...
56 ans. E.O.A. du larynx opéré, récidive au niveau de l'amygdale. Méthotrexate : 50 mg. Interrompu par l'apparition d'une glossite très importante. Amélioration et guérison de la glossite en 3 semaines. 7 mois plus tard le malade est décédé.

WEB...
40 ans. E.O.A. du larynx traité par cobaltothérapie. Récidive loco-régionale (T4 NO). Méthotrexate : 200 mg. Disparition du syndrome algique, peu de modifications locales, néanmoins la filière laryngée

est moins étroite. Le malade est décédé 4 mois plus tard.

WES...
66 ans. Récidive ganglionnaire d'un E.O.A. de la langue traité par curieponcture (TO N4). Méthotrexate : 70 mg. Chute des plaquettes à 78 000 sans syndrome hémorragique. Le malade est décédé 7 mois plus tard.

ZER...
76 ans. Récidive d'un E.O.A. des trois replis traité par radiothérapie (T4 NI). Méthotrexate : 180 mg. Interrompu par l'apparition de stomatite avec gingivorragie. Sédation après traitement à la Foldine associée aux hémostatiques. Le malade est décédé 11 mois plus tard.

C - Commentaires

Les résultats ont été évalués d'après des critères objectifs et subjectifs :
- Le critère objectif est constitué par la régression nette et mesurable de la tumeur, observée soit par laryngoscopie directe ou indirecte, soit par la palpation et éventuellement par un calque en ce qui concerne les adénopathies. Dans certains cas enfin, les contrôles tomographiques ont permis de mesurer la régression endocavitaire de la tumeur.

- Cette régression objective nette, de l'ordre de T2 - T1 ou N2 - N1, a été observée dans 51 % des cas.

- Les critères subjectifs sont évidemment d'interprétation beaucoup plus difficile mais nous avons cru pouvoir considérer comme favorable une amélioration de l'état général et la reprise de l'activité du malade, une augmentation de poids, une diminution des douleurs et de l'insomnie.

Cet effet favorable, surtout d'ailleurs sur les douleurs, a été retrouvé dans 12 des cas.

Ces résultats globaux ont été analysés suivant :

1) l'éventualité d'une tumeur primitivement traitée par le méthotrexate ou du traitement d'une récidive ;
2) l'âge du malade ;
3) la localisation de la lésion ;
4) les formes microscopiques et histologiques de la tumeur,
5) Le stade de la tumeur.

1) Tumeurs primitives et récidives. Un fait est remarquable : les malades traités pour la première fois ont de meilleurs résultats et supportent mieux le traitement que les malades présentant une récidive et ayant déjà subi un traitement notamment radiothérapique classique ou radiations de haute énergie (Cobaltothérapie).

En effet, dans le premier groupe de malades traités primitivement, soit 82 cas, nous avons obtenu :

47 cas d'amélioration objective portant indifféremment sur la tumeur, l'adénopathie ou l'une et l'autre,

11 cas d'amélioration uniquement subjective avec disparition des algies et des insomnies, reprise de l'appétit et du poids.

13 cas où le traitement a été sans effets.

11 cas enfin où la survenue de complication (dont 1 mortelle) nous a obligé à arrêter le traitement.

Dans un deuxième groupe de 18 malades traités à l'occasion d'une récidive

4 ont été améliorés objectivement,

7 n'ont pas été influencés,

7 ont fait une complication (dont 1 mortelle) qui nous oblige d'arrêter le traitement.

Chez ces sujets déjà fragilisés par le traitement antérieur, intoxiqués par leur cancer, et pour la plupart en équilibre humoral instable, on ne saurait être trop prudent dans l'administration du méthotrexate. Pour notre part, nous avons pratiquement abandonné cette thérapeutique dans les cas de récidive, notre préférence allant alors à l'endoxan, associé ou non à d'autres cytostatiques.

2) Age du malade. L'âge extrême de nos malades se situe entre 36 et 76 ans avec un maximum entre 50 et 65 ans. En considérant l'effet du traitement au méthotrexate selon l'âge du malade, nous avons noté que les résultats les plus favorables étaient obtenus chez les sujets de 45 à 55 ans (11 cas sur 16) = 68 % ;
Puis par ordre décroissant chez les malades de 36 à 45 ans (10 cas sur 15) = 66 % ; de 55 à 65 ans (24 cas sur 37) = 65 %, enfin de 65 à 76 ans (6 cas sur 13) = 46 %.
Il semble que le méthotrexate agisse mieux chez les malades d'âge moyen chez qui les néoformations ont un pouvoir évolutif certain. Les résultats sont un peu moins favorables chez les malades, relativement jeunes ou le traitement ne semble pas assez actif pour enrayer la prolifération particulièrement importante.
Quant aux sujets âgés, la prolifération néoplasique plus lente, les mitoses plus rares et la stroma réaction plus importante expliquent peut-être le peu d'influence du méthotrexate.

3) Localisation de la tumeur. En considérant les résultats selon la localisation des lésions, nous avons pu noter sur les 71 malades chez qui le traitement n'a pas été interrompu par la suite d'incidents d'intolérance importants, une amélioration dans :

70 % des cas pour les tumeurs du pharynx
65 % des cas dans les tumeurs du larynx
20 % des cas dans les tumeurs de l'oesophage.

Enfin, dans les deux cas de tumeur des fosses nasales et cavum que nous avons traités, aucune amélioration n'a été obtenue.

Le tableau suivant résume les améliorations, en fonction du siège de la lésion. Le total ne concerne que les 71 cas ou le traitement a été poursuivi jusqu'à son terme, sans accident majeur d'intolérance.

		NOMBRE DE CAS	NBRE DE CAS AMELIORES	NBRE DE CAS NON AMELIOR.
PHARYNX	Tumeurs primitives	43	31	12
	Récidives	6	3	3
	Total	49	34	15
LARYNX	Tumeurs primitives	21	13	8
	Récidives	3	2	1
	Total	24	15	9
OESOPHAGE 1/3 SUP.	Tumeurs primitives	5	1	4
	Récidives	0	0	0
	Total	5	0	5
FOSSES NASALES CAVUM	Tumeurs primitives	2	0	2
	Récidives	2	1	1
	Total	3	0	3

4) Les formes microscopiques et histologiques de la tumeur

A) L'aspect microscopique des lésions nous semble jouer un rôle important dans l'efficacité thérapeutique ; les tumeurs végétantes, bourgeonnantes, réagissent dans l'ensemble nettement mieux aux méthotrexates que les tumeurs ulcérées et surtout infiltrantes.

Sur un total de 71 malades traités primitivement :

1) 16 avaient un cancer végétant (soit 94 %)

15 ont été améliorés

1 est resté sans effet ;

2) 26 avaient un cancer ulcéro-végétant (soit 73 %)
   19 ont été améliorés
   7 sont restés sans effet.
3) 9 avaient un cancer ulcéro-infiltrant (soit 66 %)
   6 ont été améliorés
   3 sont restés sans effet.
4) 13 avaient un cancer infiltrant (soit 15 %)
   2 ont été améliorés
   11 sont restés sans effet.
5) 7 avaient un cancer ulcérant (soit 43 %)
   3 ont été améliorés
   4 sont restés sans effet.

De plus, sur les 13 examens en coupe concernant les pièces d'exérèse par laryngectomie qui ont été pratiqués après traitement préalable, au méthotrexate, il semble ressortir que ce traitement a été particulièrement efficace, en cas de tumeur, plus évoluée et plus étendue, en particulier lorsque celle-ci envahissait le cartilage thyroïde (5 bons résultats sur 8) : par contre 1 cas seulement a été amélioré sur les 5 qui présentaient des lésions limitées.

Il est évident que ce nombre de cas est beaucoup trop restreint pour tirer une conclusion valable dans ce cas particulier, d'autant qu'il est certainement plus aisé d'observer la régression du volume tumoral sur des cancers importants que sur de petites tumeurs.

B) Suivant l'aspect histologique de la lésion, les tumeurs qui ont le mieux régressé sous l'effet du méthotrexate étaient caractérisées par le nombre de leurs mitoses. Pour les 28 néoformations, où l'examen histologique a montré un nombre particulièrement important de mitoses, nous avons enregistré 23 régressions, soit 83 %.
Nous avons obtenu par contre peut d'améliorations objectives lorsqu'il s'agissait d'épithélioma bien différenciés (28 %) ou atypique à évolution parakératosique (58 %). Ces résultats s'expliquent

peut être par les propriétés du méthotrexate qui appartient à la classe des analogues structuraux de l'acide folique, dont les cellules malignes à prolifération rapide ont un besoin particulièrement important.

Enfin, les sarcomes ne semblent guère influencés par le méthotrexate : sur les 3 cas de notre statistique, aucun n'a régressé.

5) Stade de la tumeur

Parmi les 51 cas de régressions objectives, nous avons obtenu 40 cas (78,5 %) de régressions de l'ordre de T1, soit de T4 à T3,
de T3 à T2,
de T2 à T1.

Chez 7 de ces malades, la régression de la tumeur a été accompagnée d'une diminution de l'adénopathie de l'ordre N1

7 cas (13,5 %) de régression portant uniquement sur l'adénopathie

3 cas (6 %) de régression de l'ordre de T2 dont deux chez les malades présentant une récidive,

1 cas (2 %) de régression de l'ordre de N3 survenant chez un de nos malades qui présentait un EOA du sinus piriforme avec une adénopathie cervicale de la taille d'une mandarine sur le point de se fistuliser à la peau et que nous avons vu, à notre grand étonnement, fondre rapidement.

SURVIE A TROIS ANS

Nous avons exposé plus haut les résultats objectifs et subjectifs immédiats de la chimiothérapie par le Méthotrexate. Actuellement, nous avons entre deux à trois années de recul ce qui est court pour tirer des conclusions. Mais nous ferons remarquer que la chimiothérapie est considérée par nous comme un adjuvant du traitement et que la plupart des récidives des cancers, quelle qu'en soit la thérapeutique, se situent très souvent dans les deux à trois premières années.

Voici les résultats que nous avons obtenus avec le Méthotrexate utilisé comme traitement starter de la chirurgie, de la radiothérapie ou des deux.

Sur le total des 71 malades qui ont bien supporté le méthotrexate :

28 sont décédés, dont deux de maladie intercurrente, soit 54 %
17 ont fait des récidives, soit 24 %
16 sont en observation régulière, soit 22 %

Si nous envisageons la mortalité par rapport au traitement classique, Chirurgie ou radiothérapie, qui a suivi l'administration du méthotrexate, nous constatons que 33 des 50 malades qui ont subi la radiothérapie sont décédés, soit 66 %

12 présentent une récidive, soit 24 %
5 sont guéris, soit 10 %

Quant aux 21 malades qui ont été opérés,

5 sont décédés, soit 24 %
5 ont fait une récidive, soit 24 %
11 sont vivants, soit 52 %.

A prime abord, il semblerait que l'association méthotrexate chirurgie, soit nettement plus efficace que l'association méthotrexate radiothérapie.

Il nous a semblé intéressant de comparer ces résultats à ceux que nous avons obtenus chez les malades traités à la Clinique O.R.L. en 1961-62, selon les méthodes classiques, soit chirurgie, soit radiothérapie, soit les deux.
Durant les deux années qui précédèrent notre utilisation du méthotrexate, nous avons soigné 69 malades qui présentèrent un cancer pharyngé ou pharyngo-laryngé.

Nous avons perdu la trace de 8 d'entre eux.

6, soit 9 %, sont guéris et régulièrement suivis,

55, soit 80 %, sont décédés, dont 4 d'affection intercurrente.

Leur survie moyenne était de 12 mois, alors que la survie des cancers pharyngo-laryngé soignés par le méthotrexate et le traitement classique a été de 16 mois.

TOLERANCES ET COMPLICATIONS

Bien que le méthotrexate fasse preuve d'une tolérance supérieure par rapport à d'autres substances antifoliques (aminoptérine), il n'en est pas moins suceptible de provoquer des effets secondaires. Ces effets sont liés pour une grande part à l'activité inhibitrice qu'exerce spécifiquement le produit à l'égard des tissus à tendance profilérative :

- système hématopoïétique
- muqueuse des voies digestives
- tissus embryonnaires
- follicule pileux.

La symptomatologie de ces intolérances au méthotrexate rappelle celle des carences alimentaires en acide folique.

Des 100 malades que nous avons traités, 30 ont fait des réactions d'intolérance motivant l'arrêt du traitement chez 18 d'entre eux. D'emblée il faut séparer les complications survenant chez les malades traités pour la première fois, qui sont moins fréquentes et moins graves que celles survenant chez les malades présentant une récidive.

Des 82 cas, où le traitement était primitivement appliqué, nous avons eu 23 complications dont 11 ont motivé l'arrêt du traitement et 1 a entraîné l'issue fatale.

Quant aux 18 cas de récidives, 7 ont fait des complications, dont une mortelle.

A - La stomatite

C'est la complication la plus fréquente (15 cas sur 30 - 50 %), elle apparaît en général à la fin de la première semaine, 8 cas sur 13 (61 %), plus rarement au cours de la deuxième semaine, 4 cas sur 13 (30 %), une fois elle est apparue le 18° jour.

La stomatite est caractérisée par l'existence d'ulcérations en coup d'ongle recouvertes par un enduit de couleur blanchâtre ou jaune.

Ces lésions très douloureuses entourées d'une zone érythémateuse rouge sombre ou lie de vin, sont isolées, sont confluentes. Elles siègent avec prédilection sur :

- la gencive au niveau des molaires
- la face interne des joues, à la hauteur de la ligne d'occlusion dentaire, elles peuvent s'étendre jusqu'aux lèvres où elles sont à l'origine de rhagades durables et douloureuses.
- les bords de la langue dont le dos est recouvert d'un enduit saburral
- parfois elles débordent sur les piliers et le voile.

Chez un de nos malades, elle se localisa au niveau de l'oropharynx. La stomatite s'accompagne d'une haleine fétide, d'une hypersalivation et de petites hémorragies gingivales.
Les douleurs sont cuisantes parfois localisées en un point précis, mais le plus souvent, il s'agit d'une sensation pénible de brûlure diffuse, exagérée par le contact des aliments.

Après arrêt du méthotrexate, l'évolution se fait vers la guérison en 8 jours, favorisée par la foldine, à raison de 10 mg par jour.

Cette stomatite est souvent accompagnée de troubles digestifs.

Les corticoïdes paraissent favoriser une amélioration plus rapide et diminuent les douleurs et la dysphagie.

B - Les complications digestives

Elles sont apparues au cours des deux premières semaines dans les 7 cas observés.

1) La diarrhée : est la complication digestive la plus fréquente (5 cas sur 7), elle est modérée, 4 à 6 évacuations de selles semi-liquides accompagnées de douleurs abdominales diffuses et de malaises plus ou moins prononcés.

Elle cède rapidement, en 2 ou 3 jours, après l'arrêt du méthotrexate et l'administration de foldine.

2) Les nausées et vomissements : 2 cas sur 7 furent d'intensité modérée. Il s'agissait d'un état nauséeux avec vomissements post-prandiaux qui cessèrent rapidement après l'arrêt du méthotrexate.

C - Les complications du système hématopoïétique

Les formules numérations faites tous les 2 jours, n'ont pas permis de déceler des atteintes appréciables : les chiffres restèrent dans les limites de la normale.

Par contre, parmi les malades qui présentaient une récidive, 4 cas eurent une chute des plaquettes entre 60 mille, mais sans hémorragie. Nous n'avons pas constaté d'altération significative de lignée rouge et de la lignée blanche .

D - Les hémorragies

Les hémorragies, enfin, sauf de discrètes hémorragies, furent rares (2 cas), mais mortelles.

Le premier cas concerne un malade traité pour la première fois qui fit, au 30° jour, soit 10 jours après l'arrêt du traitement, une hémorragie qui fut mortelle, qu'aucun signe n'avait pu faire prévoir : ce traitement avait été bien supporté, en particulier le nombre de plaquettes était constamment normal : en fait, il s'agissait d'un malade vu pour la première fois à un stade très évolué de l'affection et

présentant à la fois un épithélioma du sinus piriforme et un épithélioma du tiers inférieur de l'oesophage.
L'examen anatomopathologique a montré une capillarité diffuse.

Le deuxième cas est survenu chez un malade traité au méthotrexate pour une récidive : au 7° jour du traitement, soit après 70 mg de méthotrexate, survint une hémorragie digestive mortelle. Là aussi, le taux des plaquettes était normal et l'examen anatomopathologique a mis en évidence une capillarité diffuse et une néphrite aiguë.

Il est donc à noter que ces deux cas d'hémorragie mortelle présentaient à l'examen anatomopathologique une capillarité diffuse et n'avaient aucun trouble plaquettaire : par contre, aucune hémorragie n'est survenue chez les malades où le bilan hématologique systématique montrait une hypoplaquettose.

CONCLUSION

Le méthotrexate administré per os est un agent adjuvant utile dans le traitement des cancers de la sphère O.R.L. Les résultats fragmentaires actuellement obtenus ouvrent à cette technique thérapeutique une voie d'avenir beaucoup plus large ne serait-ce qu'à cause des améliorations objectives et subjectives qu'elle entraîne dans la majorité des cas. Elle n'apporte sans doute pas la solution du problème thérapeutique, mais le problème essentiel sur lequel nous voulons insister, en conclusion, et qu'il représente un traitement préparatoire d'administration facile, qui paraît améliorer les conditions locales et permet ensuite une meilleure utilisation des thérapeutiques classiques.

De l'analyse de 100 observations, il nous semble licite de conclure que le traitement initial du cancer de la phère O.R.L. par le méthotrexate per os peut être envisagé avec profit lorsque sont réunies les conditions suivantes :

- cancer vu primitivement, chez un sujet d'âge moyen
- épithélioma de forme végétante et de siège pharyngolaryngé
- épithélioma histologiquement peu différencié.

La mise en oeuvre de ce traitement nécessite une surveillance clinique et hématologique très serrée. En effet, bien que le méthotrexate fasse preuve d'une tolérance améliorée par rapport aux autres antimétabolites, il n'en est pas moins nécessaire de le manier avec circonspection. Dès l'apparition d'une stomatite, de troubles digestifs d'hémorragie, d'une altération de la formule numération sanguine, nous arrêtons immédiatement le méthotrexate et le remplaçons par l'acide folique, à

raison de 10 mg. par jour.

Ce traitement d'épreuve, en tout cas, ne représente aucune perte de temps puisqu'il est mené conjointement au bilan général qui nécessite en pratique 8 à 10 jours. A l'issue de ce traitement préalable, la façon dont cette tumeur réagit, apporte des renseignements utiles sur la décision de la conduite thérapeutique ultérieure.

VU
STRASBOURG, le 22 janvier 1967

LE PRESIDENT DE THESE
Signé : J.F.GREINER.

VU
STRASBOURG, le 23 janvier 1967

P.LE DOYEN DE LA FACULTE DE MEDECINE
L'ASSESSEUR
Signé : J.CALLOT

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
STRASBOURG, le 26 janvier 1967

LE RECTEUR DE L'ACADEMIE
PRESIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITE
Signé : M.BAYEN.

BIBLIOGRAPHIE

1) BAGSHAWE K.D. : Methotrexate. The Practitioner, 1962, 188, 1127, 681-687.

2) BERNARD J. : Transport électif d'un agent chimique anti-leucémique. Proc. Int. Soc. Hématol., 7th Congr. 1958, 3, 631-633.

3) BERTINO J.R., DONOHUE D.M., SIMMONS B. & coll. : The "induction" of dihydrofolic reductase activity in leukocytes and erythrocytes of patients treated with amethopterin. Jl. Clin. Invest., 1963, 42, 4, 466-475.

4) BOURDIN J., SARACINO R. : Les essais thérapeutiques en cancérologie. Gazette Méd. de France, 1959, 66, 19, 1405-1406, 1409-1410, 1415-1416, 1419-1420, 1422, 1425-1428.

5) BRULE G., SCHLUMBERGER J. : Remarques sur l'emploi de l'améthoptérine dans le traitement des tumeurs solides. Presse Méd., 1963, 71, 52, 2493-2496.

6) BUCKLE A.R. : Méthotrexate in treatment of metastasizing choriocarcinoma. Brit. Med. Jl, 1959, 2, 1210-1213.

7) BURCHENAL J.H., WARING C.B., ELLISON K.R., REILKY H.C. : A simple method for determination of levels of amethopterin in blood and urine. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 1951, 78, 603.

8) CACHIN Y., RICHARD J. : Que peut-on attendre de la chimiothérapie dans le traitement des cancers de la sphère O.R.L. ? Gaz. Méd. de France, 1963, 70, 22, 3445-3450.

9) CARR E.A., WALKER B.J. : Effects of methotrexate and radioactive phosphorus on the Flexner-Jobling tumor. Federation Proceedings, 1963, 22, 2 (part 1), 183.

10) CHAN D.P.C. : Treatment of chorionepithelioma with methotrexate. Brit. Med. Jl., 1962, 5310, 957-961.

11) COLSKY J., GREENSPAN E.M., WARREN T.N. : Hepatic fibrosis in children with acute leukemia after therapy with folic acid antagonists. A.M.A. Arch. Path., 1955, 59, 198.

12) CONDIT P.T. : On the site of action of amethopterin.
Science, 1962, 134, 3488, 1421.

13) DARROW R.A., SHUSTER L., GOLDIN A. : Amethopterin and liver purine metabolism in vivo.
Cancer Research, 1960, 20, 620-627.

14) DESAIVE P. : Croissance tumorale et substances d'arrêt.
Sem. Hôp. Paris, Path. et Biol., 1957, 5, 12, 547-572.

15) DESAIVE P. : La chimiothérapie anticancéreuse.
Bull. Acad. Royale Méd. Belge., 1958, 23, 268.

16) ENGESET A., BRENNHOVD I., STOVNER J. : Intra-arterial infusions in cancer chemotherapy.
Lancet, 1962, 1, 7244, 1382-1383.

17) ESPINER H.L. : Intra-arterial methotrexate therapy in inoperable cancer, with special reference to cases not previously irradiated.
Methotrexate in the treatment of cancer, 1962.
Bristol, Wright and Sons Ed. 59-68.

18) ESPINER H.J., JOULES K.D.J., WALKER R.M. : Cancer chemotherapy by intra-arterial infusion.
Lancet, 1962, 1, 7222, 177-181.

19) FARBER S. : Chemotherapy of cancer antimetabolites and antibiotics.
Unio. Internat. Contra. Cancrum Acta, 1959, 15, 35.

20) FERGUSON F.C., THIERSCH J.B., PHILIPS F.S. : The action of 4-amino-N^{10} methyl-pteroyglutamic acid in mice, rats and dogs.
Jl. Pharm. and Exper. Therap., 1950, 98, 293.

21) FOUNTAIN J.R., HUTCHISON D.J., WARING G.B., BURCHENAL J.H. : Persistance of amethopterin in normal mouse tissues.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1953, 83, 369.

22) FOUNTAIN J.R., WARING G.B., HUTCHISON D.J., BURCHENAL J.H. : Distribution of amethopterin in normal mouse tissue following intravenous injection.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 1952, 81, 193.

23) FREEMAN M.V. : Fluorometric measurement of the absorption, distribution and excretion of single dose of 4-amino 10-methyl-pteroyglutamic acid (Methotrexate).
Jl. Pharm. and Exper. Therap., 1958, 122, 154.

24) GREENING W.P. : Methotrexate in the treatment of advanced cancer of the breast.
Methotrexate in the treatment of cancer, 1962.
Bristol, Wh right and Sons, Ed., 29-33.

25) GREENSPAN E.M. : Some theoretical and practical aspects of the use of folic ancid antagonists in human neoplasis.
Jl. Mount Sinaï Hosp., 1952, 19, 583.

26) GREINER G.F. : Le méthotrexate en traitement pré-opératoire et pré-radiologique.
Revue de Laryngol. otologie, rhinol., 1965, 503-517.

27) GROUNSE R.G., VAN SCOTT E.J. : Changes in scalp hair roots as a mesure of toxicity from cancer chemotherapeutics drugs.
Jl. Invest. Derm., 1960, 35, 2, 83-90.

28) HAKALA M.T. : Permeability of cultured sarcoma 180 cells (S-180) to amethopterin.
Federation Proceedings, 1963, 22, 2 (part 1), 183.

29) HOLLAND J.F. : Folic acid antagonists.
Clin. Pharm. and Ther., 1961, 2, 374-409.

30) HYMAN G.H., HERTER F., GUTTMAN R. : Combination therapy of malignant hemangio-endothelioma with radiation and Methotrexate.
Radiology, 1962, 79, 6.

31) JACQUET J., JACOB P., ABBATUCCI S. : Sensibilité de l'épithélioma T8 de Guérin du rat Wistar à l'A-méthoptérine.
C.R. Soc. Biol., 1963, 157, 4, 721-724.

32) KARNOFSKY D.A. : Chimiothérapie du cancer.
Nouveautés Médicales, 1959, 8, 11, 549-555.

33) KIELER J., KIELER E. : The effect of amethopterin on sensitive and resistant leukemic cells in vitro.
Cancer Research, 1954, 14, 428.

34) KRISNAMURTHY V., BRAGANCA B.M. : Detoxication of a-methopterin and aminopterin by the acetylating enzyme of liver.
Biochimica et Biophysica Acta, 1963, 74, 3, 456-466.

35) LEVICK S.N., BELMONT O., COHEN E.A., STEINMETZ Ch. G. : Treatment of malignant melanoma of the orbit with intra-arterial methotrexate.
J.A.M.A., 1962, 182, 3, 300-301.

36) LI M.C., WHITMORE W., GOLBEY R., GRABSTALD H. : Continued study of combined drug therapy of metastatic testicular cancers.
Proc. Am. Assoc. Cancer. Res., 1960, 3, 129.

37) LONG L.A. : Thérapeutique actuelle des leucémies des adultes.
Union Méd. Canada, 1958, 87, 11, 1425-1438.

38) MATHÉ G., TRAN BA LOC., AMIEL J.L. : Les méthodes et indications thérapeutiques actuelles dans les affections tumorales malignes du sang et des organes hématopoïétiques.
Gaz. Méd. de France, 1959, 66, 19, 1395-1396, 1399-1400, 1402.

39) MATHE G., TRAN BA LOC, SATGE P. : Corticotrophin and a-méthopterin combinatica Cushing's syndrome due to malignant adrenal cortical tumor.
Lancet, 1959, 1, 7069, 418-419.

40) OSBORN M.J., FREEMAN M.V., HUENNEKENS F.M. : Inhibition of dihydrofolic reductase by amethopterin and aminopterin.
Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. 1958, 97, 429.

41) PIZON P. : Les composés anti-cancéreux appliqués en perfusions prolongées.
Presse Méd. 1963, 71, 43, 2070.

42) PROSSOT T.M. : The place of the new chemotherapeutic techniques in malignant disease.
Proc. Royal Soc. Med., 1962, 55, 8, 651-652.

43) RAVINA A., RAVINA J.H. : Etat actuel de la chimiothérapie anticancéreuse.
Presse Méd., 1961, 69, 46, 2009-2010.

44) RAVINA A., RAVINA J.H. : Traitement des tumeurs d'origine embryonnaire et plus particulièrement des cancers du testicule.
Presse Méd., 1961, 69, 51, 2307-2308.

45) ROMIEU C. : Colloque sur la chimiothérapie des tumeurs en ORL.
Revue de Laryngol., otol. et Rhinol., 1964, 852-864.

46) SELAWRY O.S. : New treatment schedule with improved survival in Childhood leukemia.
J.A.M.A., 1965, 194, 75-81.

47) SCHOENBACH E.B., COLSKY J., GREENSPAN E.M. : Observations on the effects of the folic acid antagonists, aminopterin and amethopterin in patients with advanced neoplasms.
Cancer, 1952, 5, 1201.

48) SULLIVAN R.D. : The dose, duration and route of administration. Studies of methotrexate in clinical cancer. Methotrexate in the treatment of cancer, 1962,
Bristol, Wright and Sons Ed., 50-55.

49) SULLIVAN R.D., McPEAK C.J. : A favorable response in tongue cancer to arterial infusion chemotherapy.
J.A.M.A., 1962, 179, 4, 293-295.

50) SULLIVAN R.D., MILLER E., SYKES M.P. : Antimetabolic-metabolite combination cancer chemotherapy. Effects of intra-arterial methotrexate intramuscular citrovorum factor therapy in human cancer.
Cancer, 1959, 12, 1248.

51) TRIER J.S. : Morphologic alterations induced by methotrexate in the mucosa of human intestine.
Grastro-Enterology, 1962, 42, 3, 295-305.

52) TRIER J.S. : Methotrexate induced intestinal cellular damage demonstrated by electron microscopy but not revealed by light microscopy.
Gastr Enterology, 1962, 42, 6, 772.

53) TRUHAUT R., de CLERCQ M., LAMBIN S., JUND U., ROBERT M. : Recherches sur le pouvoir antifolique des analogues structuraux de l'acide folique et des pyrimidines de synthèse chez streptococcus faecalis.
Rev. Fse d'Etudes Cliniques et Biologiques, 1962, 7, 2, 177-179.

54) TRUSSELL R.P. : The treatment of carcinoma of the cervix by continuous intra-arterial methotrexate and by intermittent intramuscular Leucovorin.
Proceed. Royal Soc. Med., 1962, 55, 9, 759-760.

55) TRUSSEL R.R., MITFORD-BARBERTON G. de B. : Carcinoma of the cervix treated with intra-arterial methotrexate and intermittent Leucovorin.
Lancet, 1961, 7184, 1, 971-972.

56) VAN SCOTT E.J., SHAW R.K., GROUNSE R.G., CONDIT P.T. : Effects of methotrexate on basal-cells carcinomas.
Arch. Dermatol., 1960, 82, 5, 762-769.

57) WESTBURY G. : Experiences with intra-arterial methotrexate therapy in head and neck cancer previously treated by irradiation.
Methotrexate ind the treatment of cancer, 1962,
Bristol, Whright and Sons Ed., 56-58.

58) WESTBURY G., HUMBLE J.G., PEGG D.E., NEWTON K.A., FORD H.T., WHITE W.F.
Recurrent cancer of head and neck. Treatment with continuous intra-arterial methotrexate and intermittent intramuscular citrovorum factor.
Brit. Med. Jl, 1962, 5287, 1238-1242.

59) WRIGHT J.C., COBB J.P., COLOMB F.M., GUMPORT S.L., LYALL D., SAFADI D.:
Chemotherapy of disseminated carcinoma of the breast.
Ann. Surg. 1959, 150, 221-240.